

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

**SNP-Analyse von Suszeptibilitätsgenen
bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Marianne Angelberger
aus
Burghausen
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Florian Beigel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Helmut Diepolder Prof. Dr. med. Andreas Eigler
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Dipl.-Biol. Jürgen Glas Dr. rer. nat. Julia Diegelmann
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Februar 2018

Vorbemerkungen:

Die vorliegende Dissertation entstand im Rahmen des Förderprogramms für Forschung und Lehre WS 2008/2009 (FöFoLe, Promotionsstudiengang Molekulare Medizin) an der Medizinischen Klinik II – Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Betreut wurde diese Arbeit von Herrn Prof. Dr. med. Stephan Brand, nach dessen Weggang übernahm Herr PD Dr. med. Florian Beigel die Betreuung. Der praktische Teil der Arbeit wurde im Jahr 2009 in den Forschungslaboratorien der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie – Campus Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität in München unter der Betreuung von Herrn Dr. med. Dipl.-Biol. Jürgen Glas und Frau Dr. rer. nat. Julia Diegelmann durchgeführt. Die Phänotypisierung des Patientenkollektivs fand in den Jahren 2009 bis 2014 statt. Im Jahr 2015 und 2016 erfolgte die statistische Auswertung der Ergebnisse. Die schriftliche Ausarbeitung der vorliegenden Arbeit wurde 2017 abgeschlossen.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schnitzler F, Friedrich M, Wolf C, Angelberger M, Diegelmann J, Olszak T, Beigel F, Tillack C, Stallhofer J, Göke B, Glas J, Lohse P, Brand S.

The *NOD2* p.Leu1007fsX1008 mutation (rs2066847) is a stronger predictor of the clinical course of Crohn's disease than the *FOXO3A* intron variant rs12212067.

PLoS One. 2014 Nov 3;9(11):e108503

Schnitzler F, Friedrich M, Wolf C, Stallhofer J, Angelberger M, Diegelmann J, Olszak T, Tillack C, Beigel F, Göke B, Glas J, Lohse P, Brand S.

The *NOD2* Single Nucleotide Polymorphism rs72796353 (IVS4+10 A>C) Is a Predictor for Perianal Fistulas in Patients with Crohn's Disease in the Absence of Other *NOD2* Mutations.

PLoS One. 2015 Jul 6;10(7):e0116044.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	1
1.1.1	Allgemeines und Epidemiologie	1
1.1.2	Krankheitsbild und Therapie des Morbus Crohn	2
1.1.3	Krankheitsbild der Colitis ulcerosa	3
1.1.4	Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen	5
1.2	Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen	10
1.2.1	Umweltfaktoren	11
1.2.2	Störung der Immunantwort	12
1.2.3	Genetische Prädisposition	15
1.2.4	Gene der Th17-Zelldifferenzierung	18
1.2.5	Gene der bakteriellen Antigen-Erkennung (NOD2)	20
1.2.6	Autophagie-Gene	23
1.2.6.1	ATG16L1	23
1.2.6.2	IRGM (Immunity-related GTPase family M)	25
1.2.7	weitere Gene	26
1.2.7.1	ECM1 (extracellular matrix protein 1)	26
1.2.7.2	ITLN1 (Intelectin 1)	27
1.2.7.3	FASLG (Fas Ligand)	27
1.2.7.4	TNFSF18 (TNF Superfamily Member 18)	27
1.2.7.5	KIF21B (Kinesin Family Member 21B)	28
1.2.7.6	PTGER4 (Prostaglandinrezeptor EP4)	28
1.2.7.7	ATG5 (autophagy related 5)	29
1.2.7.8	IKZF1 (IKAROS family zinc finger 1)	29
1.2.7.9	TLR4 (toll like receptor 4)	30
1.2.7.10	CREM (cAMP responsive element modulator)	30
1.2.7.11	LRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2)	30
1.2.7.12	MUC19 (Mucin 19)	31
1.2.7.13	HERC2	32
2	Zielsetzung	33
3	Material und Methoden	34
3.1	Primer und Sonden	34
3.2	Verbrauchsmaterialien	35
3.3	Geräte und Software	36
3.4	Methodik	38

3.4.1	DNA-Isolierung.....	38
3.4.2	DNA-Konzentrationsbestimmung	40
3.4.3	Polymerase Kettenreaktion	40
3.4.4	Genotypisierung mittels LightCycler 480®	40
3.4.5	MALDI-TOF.....	43
4	Studienkollektiv	45
4.1	Patienteninterview und Montreal-Klassifikation.....	45
4.2	Untersuchte SNPs.....	46
5	Statistische Auswertungen	47
5.1	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.....	47
5.2	Kopplungsungleichgewicht	47
5.3	Vererbungsmodelle	48
5.4	Vergleich mit anderen Kohorten	49
5.5	Auswertung der phänotypischen Daten	49
5.6	Auswertungsablauf für die SNPs	50
6	Ergebnisse.....	51
6.1	Morbus Crohn	51
6.1.1	Kopplungsungleichgewicht.....	51
6.1.2	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.....	52
6.1.3	Genotypische SNP-Daten für Morbus Crohn	53
6.1.4	Demografische Daten und Krankheitsverläufe.....	54
6.1.4.1	Daten für den SNP rs13294	54
6.1.4.2	Daten für den SNP rs2274910	57
6.1.4.3	Daten für den SNP rs9286879	59
6.1.4.4	Daten für den SNP rs11584383	61
6.1.4.5	Daten für den SNP rs3828309	63
6.1.4.6	Daten für den SNP rs4613763	65
6.1.4.7	Daten für den SNP rs11747270	67
6.1.4.8	Daten für den SNP rs7746082	69
6.1.4.9	Daten für den SNP rs1456893	71
6.1.4.10	Daten für den SNP rs1551398	73
6.1.4.11	Daten für den SNP rs4986790	75
6.1.4.12	Daten für den SNP rs17582416	77
6.1.4.13	Daten für den SNP rs11175593	79
6.1.4.14	Daten für den SNP rs916977	81
6.1.4.15	Daten für den SNP rs2066844	83
6.1.4.16	Daten für den SNP rs2066845	85
6.1.4.17	Daten für den SNP rs2066847	87

6.1.4.18	Daten für den SNP rs1736135	90
6.1.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	92
6.2	Colitis ulcerosa.....	94
6.2.1	Kopplungsungleichgewicht.....	94
6.2.2	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.....	94
6.2.3	Genotypische SNP-Daten für Colitis ulcerosa	95
6.2.4	Demografische Daten und Krankheitsverläufe.....	96
6.2.4.1	Daten für den SNP rs13294	96
6.2.4.2	Daten für den SNP rs2274910	99
6.2.4.3	Daten für den SNP rs9286879	100
6.2.4.4	Daten für den SNP rs11584383	102
6.2.4.5	Daten für den SNP rs3828309	104
6.2.4.6	Daten für den SNP rs4613763	106
6.2.4.7	Daten für den SNP rs11747270	108
6.2.4.8	Daten für den SNP rs7746082	110
6.2.4.9	Daten für den SNP rs1456893	112
6.2.4.10	Daten für den SNP rs1551398	114
6.2.4.11	Daten für den SNP rs4986790	116
6.2.4.12	Daten für den SNP rs17582416	117
6.2.4.13	Daten für den SNP rs11175593	119
6.2.4.14	Daten für den SNP rs916977	121
6.2.4.15	Daten für den SNP rs2066844	123
6.2.4.16	Daten für den SNP rs2066845	125
6.2.4.17	Daten für den SNP rs2066847	127
6.2.4.18	Daten für den SNP rs1736135	129
6.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	131
6.3	Krankheitsverlauf bei Homozygotie für die NOD2-Mutation rs2066847	132
6.3.1	Einfluss des Rauchverhaltens	134
7	Diskussion und Ausblick	138
7.1	Patientenkohorten	138
7.2	SNP-Analysen und ihre Assoziation mit Morbus Crohn	140
7.3	SNPs bei Colitis ulcerosa und ihre Assoziation zur Erkrankung.....	142
7.4	Klinischer Ausblick	143
7.5	Zusammenfassung.....	145
8	Anhänge	147
8.1	Patienten-Fragebogen.....	147
8.2	Tabellen der Krankheitsverläufe.....	149
8.2.1	Tabellen für Morbus Crohn.....	149

8.2.2	Tabellen für Colitis ulcerosa	168
9	Verzeichnisse	186
9.1	Literaturverzeichnis	186
9.2	Abkürzungsverzeichnis	196
9.3	Abbildungsverzeichnis.....	198
9.4	Tabellenverzeichnis.....	200
10	Persönliches	209
10.1	Danksagung	209
10.2	Eidesstattliche Versicherung	211

1 Einleitung

1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

1.1.1 Allgemeines und Epidemiologie

Unter dem Begriff der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden die Krankheitsbilder Morbus Crohn und Colitis ulcerosa verstanden. Beide Erkrankungen weisen eine chronische, in Schüben verlaufende Entzündung der Darmwand auf. Die Zuordnung zur jeweiligen Krankheitsentität erfolgt anhand der aus Anamnese und körperlichen Untersuchung gewonnenen Befunde, ergänzt durch endoskopische, radiologische und histologische Diagnostik.

Beide Erkrankungen treten mit ähnlicher Inzidenz auf; sie beträgt in Deutschland etwa 5/100.000/Jahr. Schätzungsweise leiden in Deutschland ca. 320.000 Menschen an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. In Europa beträgt die Prävalenz für die Colitis ulcerosa bis zu 1/198, für den Morbus Crohn wird sie mit 1/310 angegeben (1). Die Erstmanifestation einer solchen Erkrankung kann in jedem Lebensalter erfolgen, jedoch betrifft sie meist jüngere Patienten, mit einem Häufigkeitsgipfel um das 20. bis 30. Lebensjahr.

In Bezug auf die weltweite Verbreitung beider Krankheitsbilder besteht ein Nord-Süd-Gefälle mit einer höheren Inzidenz in nördlicheren Breiten. Invers könnte es sich auf der südlichen Halbkugel verhalten, da eine hohe Inzidenz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen in Neuseeland angegeben wird [(2),(3)]. Dies wird auch in der nachfolgenden Grafik dargestellt.

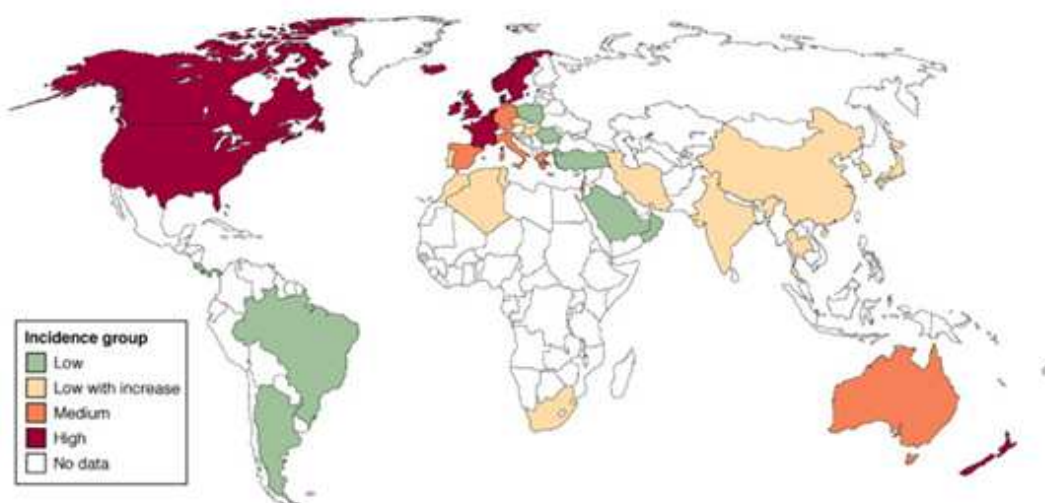


Abbildung 1.1-1: Die weltweite Inzidenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, aus (4)

Legende: Rot bezieht sich auf eine jährliche Inzidenz $>10/10^5$, orange auf eine Inzidenz von $5 - 10/10^5$, grün auf eine Inzidenz $<4/10^5$ und gelb auf eine kontinuierlich steigende Inzidenz. Fehlen von Farben steht für fehlende Daten

1.1.2 Krankheitsbild und Therapie des Morbus Crohn

Das klinische Erscheinungsbild des Morbus Crohn wurde erstmals 1932 von Burrill B. Crohn als „Ileitis regionalis“ anhand von 14 Krankheitsfällen beschrieben (5). Der Morbus Crohn kann sich im gesamten Gastrointestinaltrakt vom Mund bis zum Anus mit einem diskontinuierlichen Ausbreitungsmuster manifestieren, wobei jedoch das terminale Ileum mit 30% am häufigsten betroffen ist. Der Entzündungsprozess erstreckt sich auf alle Schichten der Darmwand und auf Grund der transmuralen Entzündung kommt es zur Fibrosierung und zur Verdickung der Darmwand mit segmentalen Strikturen und Obstruktionen. Endoskopisch sind anfangs kleine aphthoide Schleimhautulzera zu erkennen, die sich zu größeren Schleimhautdefekten ausweiten und so das Bild des sogenannten „Pflastersteinreliefs“ der Darmschleimhaut zeigen können. Neben den Ulzerationen können beim Morbus Crohn Stenosen und Fisteln entstehen (30 % perianal), die die häufigsten Komplikationen darstellen. Das kumulative Risiko, im Krankheitsverlauf einen perianalen Befall zu erleiden, ist bei etwa 50 % anzusetzen (4). Der Morbus Crohn äußert sich klinisch in meist schubweise auftretenden, starken abdominalen Schmerzen und Diarrhöen. Die Klinik hängt jedoch in großem Maß von der Krankheitslokalisation ab, so dass die betroffenen Patienten ebenso Symptome wie Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust aufweisen können. Da es sich beim Morbus Crohn um eine Systemerkrankung handelt, die nicht nur auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt bleibt, können Patienten auch unter extraintestinalen Manifestationen leiden wie einer Uveitis, einer Iridozyklitis, einer Arthritis oder auch Hautveränderungen in Gestalt eines Erythema nodosum oder eines Pyoderma gangraenosum.

Histologisch finden sich bei etwa 40% der Patienten meist in der Submukosa lokalisierte Epitheloidzellgranulome, die zur Diagnosestellung eines Morbus Crohn hilfreich sein können. Laborchemisch sind der Hämoglobin-Wert und Eisen erniedrigt, Entzündungsparameter wie BSG, CRP und Akute-Phase-Proteine erhöht, zudem lassen sich bei 40 – 70% der Patienten mit Morbus Crohn erhöhte Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) nachweisen (6). Jedoch sind all diese Laborparameter unspezifisch für die Erkrankung und so müssen weiterführende Untersuchungen durchgeführt werden, wobei die Endoskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien hierbei den Goldstandard darstellt. Zum Nachweis von Fisteln, Stenosen, Abszessen oder zur Beurteilung einer möglichen Dünndarmbeteiligung eignet sich besonders die MRT-Sellink-Untersuchung.

Zur systematischen Unterteilung der Erkrankung wurde folgend auf die Rom-Klassifikation 1998 die Vienna-Klassifikation eingeführt. Diese beinhaltet das Alter bei Krankheitsbeginn (A), die Lokalisation der Erkrankung (L) sowie das Krankheitsverhalten (B) (7). Die

aktualisierte Montreal-Klassifikation aus dem Jahr 2005 modifizierte die vorbestehende Vienna-Klassifikation für den Morbus Crohn, indem sie berücksichtigte, dass ein perianaler Befall getrennt von intern-fistulierendem Befall klassifiziert werden sollte und indem sie das Alter bei Erkrankungsbeginn noch einmal unterteilte. Die Montreal-Klassifikation ergänzte für den Morbus Crohn eine Kategorie mit unter 16 Jahren als Alter des Erkrankungsbeginns (8). Da auch die Montreal-Klassifikation Schwächen aufwies, insbesondere bei der Anwendung auf pädiatrische chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wurde 2011 eine Modifikation vorgeschlagen, die die dynamischeren Veränderungen bei Kindern insbesondere einer möglichen Gedeihstörung berücksichtigte. Die Paris-Klassifikation führte zusätzliche Unterteilungen des Alters bei Diagnosestellung ein in A1a (0 bis <10 Jahre), A1b (10 bis <17 Jahre), A2 (17 bis 40 Jahre) und A3 (>40 Jahre), außerdem eine Untergliederung eines Krankheitsbefalls oberhalb des distalen Ileums als L4a (proximal des Treitz'schen Bandes) und L4b (Treitz'sches Band bis oberhalb des distalen Jejunums). Zudem bietet sie die Möglichkeit, bei demselben Patienten sowohl ein stenosierendes als auch ein penetrierendes Erkrankungsmuster zu klassifizieren (B2, B3) und eine Aussage über das Vorhandensein oder Fehlen von Gedeihstörungen (G1 vs G2) zu liefern [(9),(8)].

Tabelle 1 liefert einen Überblick über die Montreal-Klassifikation beim Morbus Crohn.

Montreal-Klassifikation des Morbus Crohn		
Alter bei Erstdiagnose	A1	unter 16 Jahre
	A2	zwischen 17 und 40 Jahren
	A3	über 40 Jahren
Lokalisation	L1	Ileum
	L2	Kolon
	L3	Ileokolon
	L4	oberer GI-Trakt (isoliert) (*)
Verhalten (Behaviour)	B1	nicht strikturierend, nicht penetrierend
	B2	strikturierend
	B3	intern penetrierend
	p	gleichzeitiger Befall perianal

(*): Ergänzung zu L1 – L3 bei gleichzeitigem Befall des oberen GI-Traktes

Tabelle 1.1-1: Einteilung des Morbus Crohn gemäß der Montreal-Klassifikation; nach (10)

1.1.3 Krankheitsbild der Colitis ulcerosa

Bei der Colitis ulcerosa findet sich ein vom Rektum kontinuierlich nach proximal aufsteigendes Entzündungsgeschehen, das auf das Kolon beschränkt bleibt, selten jedoch auch das Krankheitsbild einer „backwash-Ileitis“ aufweisen kann. Da die Ausbreitung fast ausschließlich vom Rektum ausgehend beginnt, ist in 40% das Proktosigmoid allein und in

ebenfalls 40% das linksseitige Kolon befallen. Eine Pankolitis tritt in etwa 10% der Fälle auf. Das Krankheitsbild der Colitis ulcerosa wurde 1859 erstmals durch Samuel Wilks beschrieben (11). Symptomatisch äußert sich die Colitis ulcerosa besonders durch Diarrhöen mit stärkeren Blut- und Schleimbeimengungen, daneben treten auch abdominelle Schmerzen, Tenesmen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Gewichtsverlust auf. Extraintestinale Manifestationen wie Augen- (Iritis, Episkleritis, Uveitis), Gelenk- (Arthritis, Sakroiliitis) oder Hautbefall (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum) können auch bei der Colitis ulcerosa auftreten, werden aber insgesamt seltener beobachtet als beim Morbus Crohn. Hervorzuheben ist, dass die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) eine Manifestation darstellt, die bei 2 % - 7,5 % der Colitis-Patienten entsteht. Bei Patienten mit einer PSC lässt sich wiederum in 70 % - 80 % der Fälle eine chronisch entzündliche Darmerkrankung nachweisen (12).

Während sich beim Morbus Crohn die Entzündung über alle Schichten der Darmwand erstreckt, bleiben bei der Colitis ulcerosa die entzündlichen Prozesse auf die Tunica mucosa und submucosa beschränkt, was zur Ausbildung von Pseudopolypen, Kryptenabszessen und Ulzerationen führen kann.

Während Fistel- oder Stenosebildung bei der Colitis ulcerosa eher selten zu finden sind, kommt es bei bis zu 3 % der Patienten zu massiven Blutungen, die zu einer Notfall-Kolektomie führen können. Eine weitere gefürchtete Komplikation der Colitis ulcerosa und ebenso möglicher Grund einer notfallmäßigen Kolektomie besteht in der Ausbildung eines toxischen Megakolons, das bei 2 – 10 % der Patienten auftritt und bei dem eine Letalität von bis zu 30% droht. Mit steigender Erkrankungsdauer steigt auch das Risiko für kolorektale Karzinome.

Laborchemisch findet sich bei bis zu 70 % der Colitis-Patienten eine Erhöhung der perinukleären antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (p-ANCA).

Auch bei der Colitis ulcerosa ist eine Heilung mit medikamentösen Mitteln nicht zu erreichen, das Therapieziel besteht vielmehr darin, möglichst eine mukosale Heilung zu induzieren, den Entzündungsprozess langfristig zu stoppen und eine Remission zu erreichen. Die medikamentöse Therapie variiert in Abhängigkeit vom Befallsmuster und der Ausprägung der Erkrankung. Die Montreal-Klassifikation führte erstmals eine systematische Untergliederung der Colitis ulcerosa ein und teilte Untergruppen ebenfalls nach Alter bei Erkrankungsbeginn, Krankheitsausdehnung und Schweregrad [(10),(8)] ein. Die Einteilung der Colitis ulcerosa nach dem anatomischen Befallsmuster ist relevant, da es die Wahl der Therapie und die Art der Verabreichung beeinflusst. Ein distales Erkrankungsmuster zeigt normalerweise ein gutes Ansprechen auf Suppositorien (E1) oder Klistiere (E2), während eine orale Therapie die erste Wahl bei einem Befall jenseits der linken Kolonflexur darstellt (8). Bezüglich der Colitis ulcerosa lassen sich Einteilungen nach dem anatomischen

Befallsmuster sowie des klinischen Schweregrads der Erkrankung vornehmen. Die Montreal-Klassifikation des anatomischen Befallsmusters zeigt Tabelle 1.1-2.

Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa		
		Ausdehnung
E1	ulcerative Proktitis	Befall auf Rektum beschränkt
E2	Linksseitenkolitis	Befall des Rektums und des Kolon bis zur linken
E3	Pankolitis	Befall des Rektums und des gesamten Kolons

Tabelle 1.1-2: Einteilung der Colitis Ulcerosa gemäß der Montreal-Klassifikation; nach (10)

Tabelle 1.1-3 zeigt die Montreal-Klassifikation nach dem Schweregrad auf Grund klinischer Symptomatik.

Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa nach Schweregrad		
	Schweregrad	Klinik
S0	klinische Remission	asymptomatisch
S1	milde Colitis ulcerosa	≤ 4 Stuhlgänge/Tag (mit oder ohne Blutbeimengung), keine systemischen Symptome, normaler Entzündungsmarker
S2	moderate Colitis ulcerosa	> 4 Stuhlgänge/Tag, aber mit geringen Zeichen einer systemischen Toxizität
S3	schwergradige Colitis ulcerosa	≥ 6 Stuhlgänge/Tag, Herzfrequenz ≥ 90/min, Temperatur ≥ 37,5 °C, Hämoglobin < 10,5 g/dl, BSG ≥ 30 mm/h

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

Tabelle 1.1-3: Montreal-Klassifikation nach dem Schweregrad der Colitis ulcerosa; nach (10)

Auch wenn die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gestellt wurde, ist es trotz der diagnostischen Kriterien oft eine Herausforderung, zwischen einem Morbus Crohn und einer Colitis ulcerosa zu unterscheiden. Price prägte 1978 für diese Fälle den Begriff der Colitis indeterminata [(13),(14)]. Aktuell fallen hierunter 15% bis 30% der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, diese sind bei Diagnosestellung signifikant jünger mit einem Symptombeginn vor dem 18. Lebensjahr [(15),(14)].

1.1.4 Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

In der medikamentösen Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gibt es zahlreiche Überschneidungen; Ziel ist es, mit möglichst geringen Therapie-assoziierten

Nebenwirkungen eine zeitnahe Remission zu erreichen und den Patienten langfristig in dieser zu halten. In die Wahl der Medikamente fließen Faktoren wie das anatomische Befallsmuster, die Krankheitsausprägung und -aktivität sowie vorangegangene medikamentöse Therapien und etwaige extraintestinale Manifestationen ein.

Zur Beurteilung der jeweiligen Krankheitsaktivität können der *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) nach Best für den Morbus Crohn (16) sowie der *Clinical Activity Index* (CAI) nach Rachmilewitz bei der Colitis ulcerosa (17) hinzugezogen werden. In Bezug auf die Therapie lässt sich die Behandlung des akuten Schubs vom Remissionserhalt unterscheiden.

Grundsätzlich lassen sich die Therapieoptionen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nach folgendem Stufenschema einteilen:

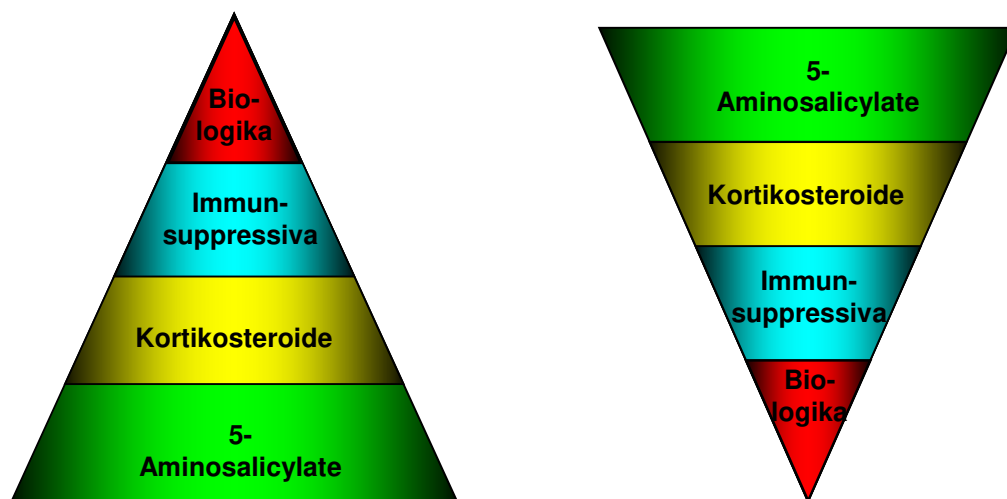


Abbildung 1.1-2: Step-up- vs Top-down-Therapie, nach (18)

Während bislang ein Therapievorgehen nach einem „Step-up“-Schema verfolgt wurde, ist man nun auf ein „Top-down“-Vorgehen übergegangen, bei dem insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren oder komplikationsreichen Verlauf bereits früh in der Behandlung Biologika und Immunsuppressiva angewendet werden (19) (18).

5-Aminosalicylate (5-ASA) eignen sich insbesondere für die Behandlung einer leichten Colitis ulcerosa sowie leichterer Formen einer Crohn-Colitis. Im Falle eines akuten Schubes in Form einer Proktitis stellen sie topisch in Form von Klistieren, Suppositorien oder Schäumen verabreicht die Therapie der Wahl dar. Bei ausgedehnteren Befunden wie einer Linksseiten- oder Pankolitis werden sie mit oralen 5-ASA-Präparaten kombiniert. Sollte dies keinen Erfolg bringen, wird auf eine systemische Gabe von Kortikosteroiden umgestellt, die bei Vorliegen einer schwergradigen Colitis ulcerosa gemäß Montreal-Klassifikation im Rahmen eines

stationären Aufenthalts nach Ausschluss einer infektiösen Genese (z. B. Clostridium difficile-assoziierte oder CMV-Colitis) intravenös verabreicht werden (20). Bei weiterhin fehlendem Ansprechen können Ciclosporin oder Tacrolimus jeweils intravenös sowie TNF-alpha-Antikörper versucht werden. Während erstere unter anderem auf Grund ihres Nebenwirkungsprofils lediglich im akuten Schub verwendet werden sollten, eignen sich TNF-alpha-Antikörper auch zum Remissionserhalt, wenn Immunsuppressiva wie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin keine Wirkung zeigen oder ein steroidrefraktärer Verlauf vorliegt. Zur Therapie der Colitis ulcerosa sind in Deutschland aktuell Infliximab, Adalimumab und Golimumab (nur Colitis ulcerosa, nicht beim Morbus Crohn) zugelassen [(21),(22)].

Eine Remissionsinduktion kann bei Patienten mit ilealem oder ileozökalem Crohn mit Budesonid, einem topischen Kortikosteroid, erfolgen. Bei Patienten mit leichtem ileozökalem Befall oder mit einer milden Crohn-Kolitis kann eine Remission der Erkrankung ebenfalls mit 5-Aminosalizylat-Präparaten erreicht werden. Für schwerere Fälle kommen Immunsuppressiva wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin in Betracht, diese erreichen ihr Wirkmaximum jedoch erst nach mehreren Wochen und sind daher ungeeignet für die Therapie im akuten Schub. Hier werden primär systemische Kortikosteroide eingesetzt, jedoch muss betont werden, dass sie sich auf Grund ihres ausgeprägten Nebenwirkungsprofils nicht zur Dauer- oder Erhaltungstherapie eignen. Ist auch hierdurch keine Remission möglich oder handelt es sich um einen schweren Schub, können auch beim Morbus Crohn TNF-alpha-Antikörper wie Infliximab oder auch als Alternative Adalimumab eingesetzt werden. Im Rahmen der SONIC-Studie konnte 2010 gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem moderaten bis schweren Morbus Crohn eine Monotherapie mit dem TNF-alpha-Antikörper Infliximab und eine kombinierte Behandlung aus Infliximab und Azathioprin im Vergleich zu einer Monotherapie mit Azathioprin signifikant höhere Raten an Steroidfreier Remission erreichen konnten. Die effektivste Behandlung stellte die Kombinationstherapie aus Infliximab und Azathioprin dar (23). Allerdings sprechen bis zu 30% der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bereits primär nicht auf eine Induktionstherapie mit TNF-alpha-Blockern an [(24), (25), (26)]. Zudem bergen sie wie alle Immunsuppressiva das Risiko der Entwicklung von opportunistischen Infektionen und Malignomen.

Als Alternative zur Behandlung des mittelschweren bis schweren Morbus Crohn sowie der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa kann Vedolizumab gegeben werden, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin bindet (27). Bei diesem handelt es sich um ein Adhäsionsmolekül, das auf der Oberfläche darmspezifischer T-Lymphozyten exprimiert wird. Dadurch, dass es an MAdCAM-1 (*mucosal vascular addressin cell adhesion molecule-1*) auf der Oberfläche von Endothelzellen bindet, spielt es

eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Leukozytentransmigration (28). Vedolizumab erkennt spezifisch das $\alpha 4\beta 7$ -Heterodimer und blockiert selektiv die Transmigration der proinflammatorischen Lymphozyten in die Darmmukosa [(21),(27),(29)]. In einer Untersuchung von sechs Vedolizumab-Studien mit einer Population von mehr als 2800 Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren konnte kein erhöhtes Risiko schwerer oder opportunistischer Infektionen nachgewiesen werden und die Malignomrate stimmte mit der überein, die normalerweise bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beobachtet wird (30). Vedolizumab zeigte vielversprechende Ergebnisse bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit einer unzureichenden Wirkung durch TNF-alpha-Antikörper und konnte bei bis zu einem Drittel der Fälle nach einer 14-wöchigen Induktionstherapie eine Steroid-freie klinische Remission mit einem guten Sicherheitsprofil erreichen (31).

Ustekinumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 bindet und bereits seinen Stellenwert in der Behandlung von Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis. In vorangegangenen Studien mit Psoriasis-Patienten, die über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren subkutan Ustekinumab erhielten, war das Arzneimittel nicht mit einem höheren Risiko schwerer Nebenwirkungen verbunden [(32),(33)], zudem konnten unter einer Therapie mit Ustekinumab weder ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von malignen Erkrankungen noch für schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen, noch für schwere Infektionen oder eine gesteigerte Mortalität nachgewiesen werden (34). Im Rahmen der UNITI-Studien konnte gezeigt werden, dass intravenös verabreichtes Ustekinumab ein Ansprechen und eine Remission bei Patienten mit moderatem bis schwerem Morbus Crohn induzieren konnte, die entweder refraktär gegenüber einer Therapie mit TNF-alpha-Antikörpern (UNITI-1) oder konventionellen Therapiemaßnahmen (UNITI-2) waren. Zudem konnte in einer Studie zur Erhaltungstherapie (UNITI-IM), in die Patienten der zuvor genannten Studien eingeschlossen wurden, bei denen sich nach intravenöser Verabreichung ein Ansprechen erreichen ließ, gezeigt werden, dass subkutan appliziertes Ustekinumab zum Remissionserhalt Placebo überlegen war (33). Seit November 2016 ist Ustekinumab auch in der EU zur Therapie des Morbus Crohn zugelassen.

Trotz der vielfachen medikamentösen Möglichkeiten ist dennoch manchmal ein chirurgisches Vorgehen vonnöten.

Bei der operativen Therapie der Colitis ulcerosa muss zwischen elektiven Eingriffen und Notfalleingriffen unterschieden werden, wie sie beispielsweise bei Komplikationen wie Perforation, konservativ nicht beherrschbarer Blutung und dem bereits genannten toxischen Megakolon erfolgen. Elektive Operationen werden bei Patienten mit Dysplasien oder kolorektalem Karzinom, aber auch bei therapierefraktären Verläufen durchgeführt.

Standardeingriff und die bis heute einzige Möglichkeit einer Heilung ist die totale Proktokolektomie mit ileoanaler J-Pouch-Anlage (20). Im Falle des Morbus Crohn sollten Operationen möglichst zurückhaltend und Darmerhaltend durchgeführt werden, da mehrfache Darmresektionen unter anderem das Risiko eines Kurzdarmsyndroms bergen. Indikationen für ein operatives Vorgehen sind insbesondere Stenosen, die auch im Rahmen sogenannter Konglomerattumoren auftreten können, die sich aus mehreren entzündeten benachbarten Darmschlingen und hochgradigen narbigen Stenosen bilden. Des Weiteren führen Fisteln oftmals zu mehrfachen Operationen. Insgesamt bedürfen chronisch entzündliche Darmerkrankungen einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologie und Chirurgie.

Differentialdiagnose von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn		
	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Epidemiologie		
Geschlechterverhältnis (m : f)	1 : 1	2 : 1
Nikotin	kann Erkrankung verhindern	löst Erkrankung bzw. Schub
Appendektomie	kann Erkrankung verhindern	löst Erkrankung bzw. Schub
genetische Komponente	ja, aber weniger als bei Morbus Crohn	ja
Ausdehnung	Rektum/Kolon, manchmal „backwash ileitis“	gesamter GI-Takt
Verteilung	kontinuierlich, distal betont	diskontinuierlich
Klinische Symptome		
Hämatochezie	häufig	selten
Dünndarmbefall	nein, außer bei „backwash“	ja
Komplikationen		
Abszesse	selten	häufig
Fisteln	selten	häufig
Stenosen, Strikturen	selten	häufig
extraintestinale	häufig	häufig
biochemisch		
ANCA-positiv	häufig	selten
ASCA-positiv	selten	häufig
Histopathologie		
betroffene Wandschichten	Mukosa, Submukosa	transmural
histologische Besonderheiten	Kryptenabszesse	Epitheloidgranulome

Tabelle 1.1-4: Differentialdiagnose von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn; modifiziert nach (35)

Seit der Erstbeschreibung durch Crohn und Kollegen bestand die Vermutung, dass sowohl die Genetik als auch die Umweltbedingungen an der Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ursächlich beteiligt sind (36). Insgesamt ist davon auszugehen, dass der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa bei genetisch suszeptiblen Personen aus einer inadäquaten intestinalen Immunantwort auf Entzündung resultieren (37).

1.2 Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Lange wurde bereits angenommen, dass genetische Faktoren bei der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eine wichtige Rolle spielen, jedoch gestaltete sich die Identifizierung krankheitsspezifischer Gene auf Grund einer komplexen Krankheitsgenetik als schwierig, da es sich bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen um polygen vererbte Krankheitsbilder handelt und zudem mikrobielle und Umweltfaktoren eine bedeutende Rolle spielen.

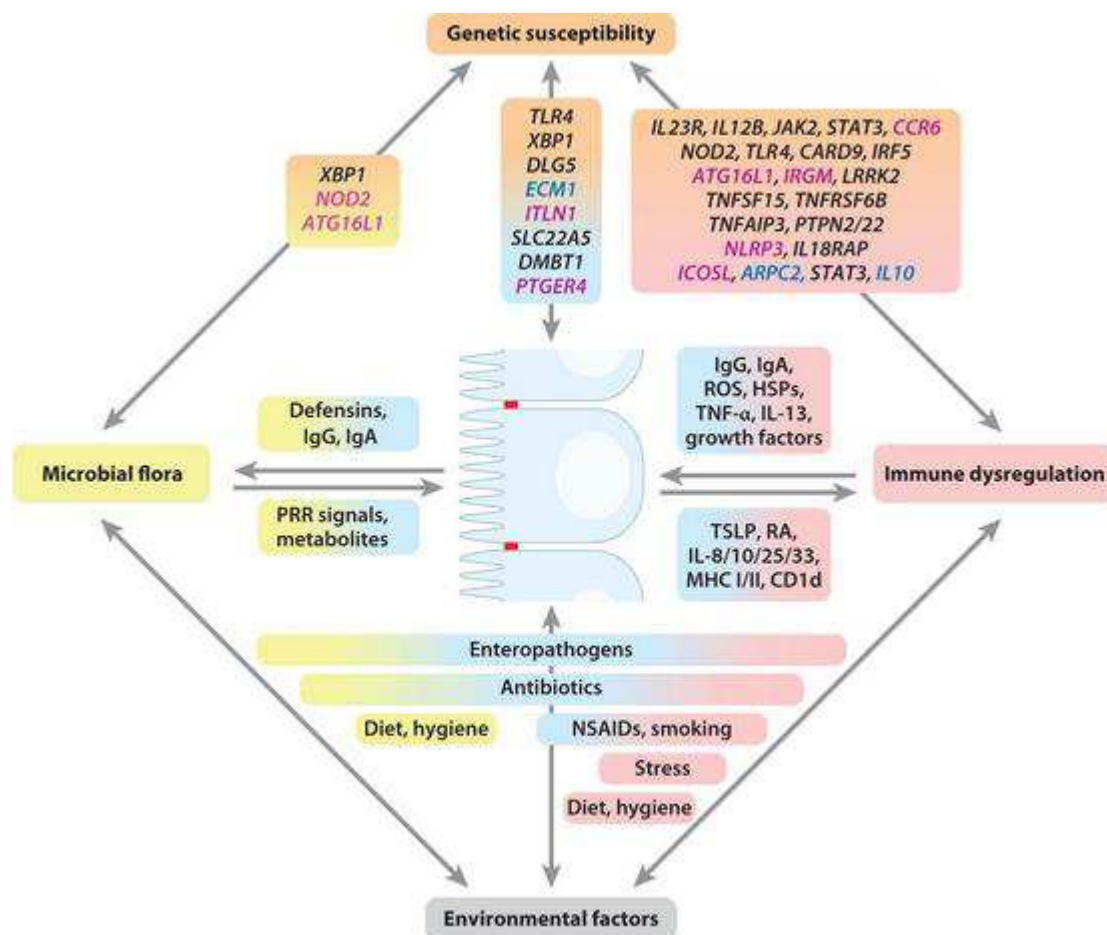


Abbildung 1.2-1: Die multifaktorielle Genese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, aus (38)

Die Entwicklung und der Verlauf von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen werden durch mehrere Faktoren beeinflusst, unter anderem die genetische Suszeptibilität, das intestinale Immunsystem und Umweltfaktoren. Gene, die eine Assoziation zu Morbus Crohn zeigen, sind in Magenta markiert, während Gene, die mit Colitis ulcerosa assoziiert sind, in blau abgebildet sind. Genetische Assoziationen, die für beide Erkrankungen zu finden sind, sind in schwarz dargestellt.

Abkürzungen: HSPs: *heat shock proteins*; MHC: *major histocompatibility complex*; NSAIDs: *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*; PRR: *pattern recognition receptor*; RA: *retinoic acid*; ROS: *reactive oxygen species*; TSLP: *thymic stromal lymphopoietin*

1.2.1 Umweltfaktoren

Epidemiologische Studien deuten ein Zusammenspiel zwischen Genetik und Umweltfaktoren an.

Der Umweltfaktor Rauchen und seine Auswirkungen auf Krankheitsentstehung und –verlauf wurden am besten untersucht. Hierbei bestehen jedoch starke Unterschiede zwischen den beiden Krankheitsbildern. Beim Morbus Crohn ist Rauchen mit der Lokalisation der Erkrankung assoziiert, da die meisten Studien einen ilealen Befall und eher selten einen Befall des Kolons aufzeigten (39). Es ließ sich zudem ein deutlicher Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und schweren Verläufen des Morbus Crohn nachweisen, gekennzeichnet durch die Ausbildung von Fisteln und Stenosen und daraus folgend auch einem höheren Risiko der Patienten, sich einer Operation unterziehen zu müssen. Ebenso war bei Rauchern die Notwendigkeit der Einnahme von Steroiden oder Immunsuppressiva erhöht. Vergleicht man Ex-Raucher mit Nichtrauchern, so lässt sich feststellen, dass ein Effekt bereits innerhalb eines Jahres nach Einstellung des Nikotinkonsums bemerkbar ist mit einem geringeren Medikamentengebrauch und einem Krankheitsverlauf, die mit denen eines Crohn-Patienten vergleichbar sind, der noch nie geraucht hat [(39),(40)]. Hingegen ist bei der Colitis ulcerosa der Krankheitsverlauf bei Rauchern milder als bei Nichtrauchern, was sich in einem geringeren Bedarf an oralen Steroiden und niedrigeren Kolektomieraten zeigt. Colitis-Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, erleben innerhalb des ersten Jahres einen Anstieg der Krankheitsaktivität und eine höhere Notwendigkeit für Steroide und Immunsuppressiva (39).

Einen weiteren gut untersuchten Umweltfaktor bei der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen stellt die Appendektomie dar. Es ließ sich nachweisen, dass eine Appendektomie protektiv für die Entstehung einer Colitis ulcerosa ist, da Patienten, die sich auf Grund einer Appendizitis oder einer Lymphadenitis einer Appendektomie unterziehen mussten, ein niedrigeres Risiko hatten, im Verlauf eine Colitis ulcerosa zu entwickeln (41).

Die Inzidenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist im Allgemeinen niedriger in Entwicklungsländern und höher in industrialisierten Nationen. Wenn ein ehemaliges Entwicklungs- oder Schwellenland den Prozess der Industrialisierung durchläuft, lässt sich auch ein Anstieg der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nachweisen mit zunächst erhöhter Prävalenz der Colitis ulcerosa, gefolgt vom Morbus Crohn [(42),(43)]. Des Weiteren ließ sich auch zeigen, dass mit der Einwanderung in eine industrialisierte Nation das Erkrankungsrisiko für chronisch entzündliche Darmerkrankungen und insbesondere für die Colitis ulcerosa zunimmt (44). Dies spricht dafür, dass bestimmte Faktoren des „westlichen“ Lebensstils zur Krankheitsentstehung beitragen, wie es auch in der sogenannten „Hygiene-Hypothese“ beschrieben ist, nach der eine mangelnde Exposition zu bestimmten pathogenen

Keimen im Kindesalter [(42),(45)] die Entwicklung eines Morbus Crohn begünstigen kann. Die Theorie, dass durch einen erhöhten Hygienestandard die Wahrscheinlichkeit der Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen steigt, konnte durch ein Mitglied der Arbeitsgruppe im Tiermodell nachgewiesen werden (46).

1.2.2 Störung der Immunantwort

Die intestinale Mukosa besteht in einem funktionellen Gleichgewicht mit dem komplexen luminalen Milieu, das von einem Spektrum an mikrobiellen Spezies und ihren Produkten dominiert wird. Es ist essentiell, diese funktionelle Balance aufrechtzuerhalten, um eine normale mukosale Physiologie zu erhalten, wobei Störungen zur Pathophysiologie vieler gastrointestinaler Störungen beitragen, darunter auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Zusätzlich zur Aufnahme von Nährstoffen haben die intestinalen Epithelzellen (*intestinal epithelial cells*, IECs) sowohl Barrierefunktionen als auch Funktionen bei der Signalübertragung, mit der Fähigkeit, luminale Bestandteile mittels Oberflächenrezeptoren zu erkennen und im Gegenzug regulatorische Produkte auszuschütten, die in der darunter liegenden Lamina propria für eine passende Antwort sorgen. Bei Patienten mit chronisch entzündliche Darmerkrankungen und einigen ihrer erstgradigen Verwandten wurde eine abnorme intestinale Permeabilität nachgewiesen.

Das intestinale Mikrobiom setzt sich aus den Mikroorganismen zusammen, die den Darm bewohnen. Die intraluminalen Mikroorganismen beeinflussen unter anderem die Entwicklung des intestinalen Immunsystems, stellen essentielle Nährstoffe zur Verfügung und passen den Energiemetabolismus an (47). Einblicke in die genetischen Grundlagen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen haben das Augenmerk zunehmend auf das Verhältnis zwischen Immunsystem und dem intestinalen Mikrobiom gelenkt. Es nimmt hochgradigen Einfluss auf den Aufbau des Immunsystems des jeweiligen Wirts und ist als Ziel der Entzündungsreaktion wahrscheinlich der wichtigste Umweltfaktor bei chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Sie könnten eine inadäquate Immunantwort auf die kommensalen Mikroorganismen in einem genetisch suzeptiblen Wirt darstellen. Diese Erkenntnis hat zu einem großen Interesse an der Zusammensetzung der intestinalen Mikroorganismen, ihrer Regulierung durch den Wirt um Umweltfaktoren sowie den Interaktionen zwischen den Mikroorganismen und dem Wirt geführt (38).

Das mukosale Immunsystem lässt sich untergliedern in die angeborene und die erworbene Immunität. Innerhalb der angeborenen Immunantwort ist es bestimmten Zellen wie Makrophagen, dendritischen Zellen und B-Zellen möglich, spezielle Marker an der Oberfläche bakterieller Antigene zu erkennen und auf sie zu reagieren. Bei den Zellen, von

denen man annimmt, dass sie die wichtigste Zellgruppe darstellen, die diese Arten der Oberflächenerkennungsrezeptoren (PRRs nach *pattern recognition receptors*) exprimieren, handelt es sich um sogenannte Antigen präsentierende Zellen (APC nach *antigen presenting cells*). Epithelzellen des Gastrointestinaltrakts können auch als APCs fungieren und PRRs exprimieren. Beispiele für solche PRRs sind jene Rezeptoren, die repetitive strukturelle Elemente von Bakterien, Viren oder Pilzen erkennen und binden können. Diese Art der Erkennung erfolgt an den Lipopolysacchariden Gram-negativer Bakterien, die vom Toll-like Rezeptor 4 (TLR-4) gebunden werden. Ein weiteres Beispiel stellt *NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2)* dar, ein intrazellulärer PRR, der Muramyl-dipeptid erkennt, das aus dem Peptidoglykan sowohl Gram-positiver als auch –negativer Organismen stammt und auf das im Folgenden in dieser Arbeit noch ausführlich eingegangen wird. Das Zusammenspiel des NOD-like oder des Toll-like Rezeptors mit APCs findet während der frühesten Phasen einer Immunantwort statt. Die angeborene Immunantwort auf bakterielle, virale oder fungale Antigene führt die nachfolgenden Antworten der T-Lymphozyten zu unterschiedlichen Spezifizierungen, die eine zielgerichtete Reaktion ermöglichen (48).

Der menschliche Gastrointestinaltrakt ist die größte Sammelstätte bakterieller Kommensalen im menschlichen Körper. Die Bakterienkonzentration reicht von $<10^2$ koloniebildenden Einheiten pro ml im Magen bis zu $>10^{12}$ im Kolon. Insgesamt erreicht die Bakterienzahl im menschlichen Gastrointestinaltrakt Größenordnungen von 10^{13} bis 10^{14} , während hingegen die Anzahl der Zellen im menschlichen Körper lediglich im Bereich von 10^{12} bis 10^{13} liegt.

Dies entspricht auch der Hypothese, dass die kommensale Mikrobiota den wichtigsten Umweltfaktor bei der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen darstellt, da in einem genetisch suszeptiblen Wirt das mukosale Immunsystem auf die kommensale Mikrobiota reagiert, als sei es ein Pathogen.

Die physikalische Barriere des intestinalen Epithels wird vervollständigt durch ein hochentwickeltes angeborenes mukosales Immunsystem, das von Zellen besiedelt ist, die bereit sind, pathogene Angriffe abzuwehren und inflammatorische Reaktionen zu drosseln, um einen Status aus geringer Reaktionsbereitschaft auf kommensale Bakterien aufrecht zu erhalten. Patienten mit Morbus Crohn weisen eine fehlerhafte angeborene Immunantwort auf, darunter eine abgeschwächte Makrophagenaktivität *in vitro* und eine verringerte Rekrutierung von Neutrophilen und Beseitigung von *E. coli in vivo* [(49),(50)].

Einige Studien haben gezeigt, dass die intestinale Flora bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Vergleich zum gesunden Darm aus weniger Bakterienspezies zusammengesetzt und im Laufe der Zeit instabiler ist, sogar bei Patienten in Remission (51). Im gesunden Darm besteht die Flora hauptsächlich aus den Phyla

Firmicutes und *Bacteroidetes*, in geringerem Maße gefolgt von Spezies, die zu den *Actinobacteria* und *Proteobacteria* gehören (52). Im Gegensatz dazu sind bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen die *Firmicutes* und *Bacteroidetes* vermindert, während *Actinobacteria* und *Proteobacteria* auffallend erhöht sind [(53),(54)].

Man geht davon aus, dass eine Immuntoleranz gegenüber intestinalen Antigenen (oder zumindest eine kontrollierte Entzündung), die bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gestört ist, ursprünglich durch kommensale Bakterien bedingt wird, die sich im intestinalen Lumen befinden. Unterstützt wird diese Theorie durch diverse Mausmodelle für chronisch entzündliche Darmerkrankungen, bei denen die Erkrankung durch das Heranwachsen der Mäuse in einer keimfreien Umgebung verbessert wird [(55),(56)]. Als zusätzlicher Beweis wirkt das Verteilungsmuster von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit Schwerpunkt im terminalen Ileum und dem Kolon, den Darmanteilen mit der höchsten Konzentration an intraluminalen Bakterien. Faktoren, die wahrscheinlich zu Störungen der Homöostase beitragen, beinhalten Veränderungen in der Barrierefunktion des Epithels; bei Zellen des angeborenen Immunsystems (darunter Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen), die die erste Antwort auf intraluminale Bakterien liefern; in der Lymphozytenfunktion sowohl in der Lamina propria als auch in mesenterialen Lymphknoten, darunter die bedeutende ansässige T-Zellpopulation der normalen intestinalen Mukosa; und bei Faktoren (wie der transforming growth factor- β (TGF β)), die von Lymphozyten und Stromazellen stammen, die in Bezug auf das intestinale Immunsystem eine Toleranz entwickeln können.

Die einzelne Zellschicht, die die intestinale Barriere bildet, beinhaltet absorbierende und sekretorische Zellen, M-Zellen (microfold cells), Becherzellen und Paneth-Zellen. Becherzellen tragen zum Aufbau einer schützenden Schleimschicht bei, während Paneth-Zellen nahe der Basis von Dünndarmkrypten lokalisiert sind und wirksame antimikrobielle Peptide ausschütten, die als Defensine bekannt sind. M-Zellen und dendritische Zellen beurteilen intestinale mukosale Bestandteile. Pathogene Bakterien oder Störungen im Bereich der Barrierefunktion der Epithelzellen aktivieren dendritische Zellen und veranlassen ihren Transport zu mesenterialen Lymphknoten, wo sie die Differenzierung naiver T-Zellen zu Effektor- und regulatorischen T-Zellen fördern. Das Zytokinmilieu, das zum Teil von den dendritischen Zellen sezerniert wird, verdreht die Differenzierung naiver CD4-positiver T-Zellen in T_H1 (T-Helfer 1), T_H2 -, T_H17 - oder regulatorische T-Zell-Untergruppen. Beim MC wird ein Ungleichgewicht in Richtung der Produktion von Zytokinen beobachtet, die mit T_H1 -Zellen assoziiert sind, und aktuelle Daten haben den kürzlich identifizierten IL-17-Zellen (Interleukin 17) eine Kernrolle bei der intestinalen Entzündung zugestanden (55).

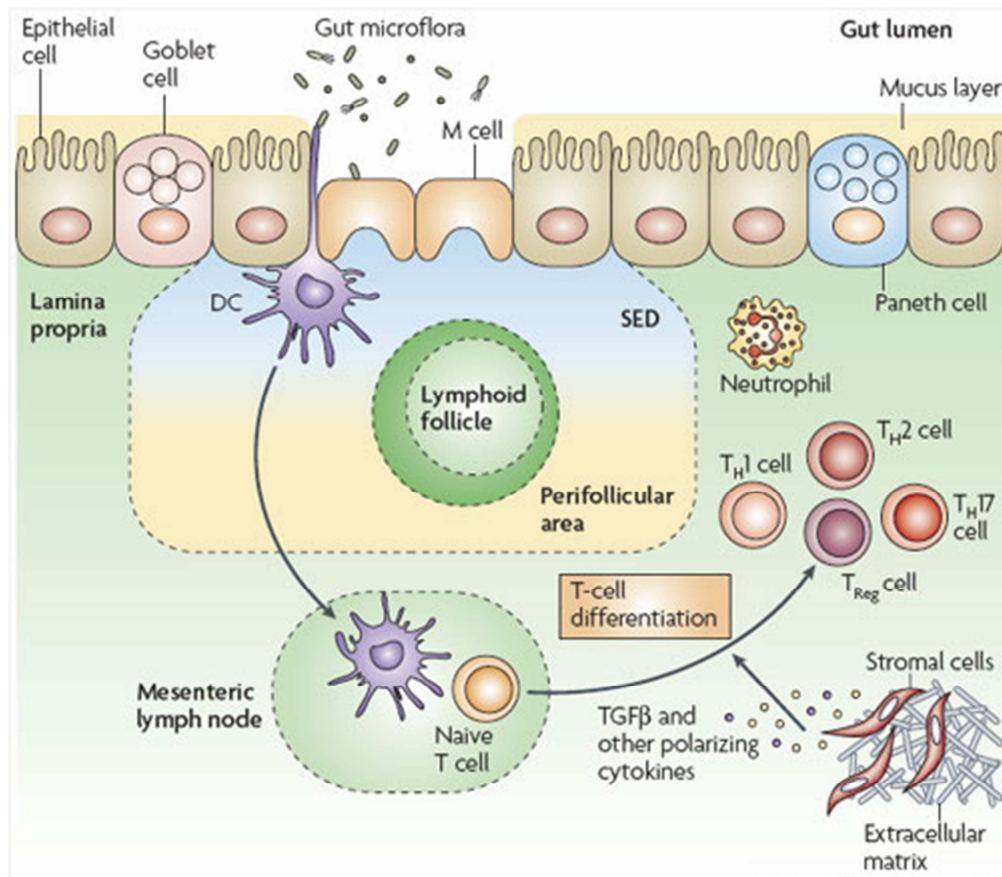


Abbildung 1.2-2: Schlüsselmerkmale des intestinalen Immunsystems, aus (55)

Das intestinale Immunsystem ist ausgedehnt und einzigartig hinsichtlich seiner engen Lage zu den intraluminalen Bakterien, die von der darunter liegenden Lamina propria nur durch eine einzige Schicht aus Epithelzellen getrennt sind. Die Epithelschicht beinhaltet absorbierende und sekretorische Zellen, becherzellen und Paneth-Zellen. Entweder die Anwesenheit von pathogenen Bakterien oder Störungen der Epithelzellbarriere führen zu einer Aktivierung und Migration von dendritischen Zellen zu mesenterialen Lymphknoten, wo sie naive T-Zellen aktivieren, die sich daraufhin differenzieren unter dem Einfluss von Faktoren, die von dendritischen Zellen und anderen Stromaelementen ausgelöst werden.

Abkürzungen: SED: *subepithelial dome*; DC: *dendritic cell*; TGFβ: *transforming growth factor-β*; T_H: *T helper*; T_{Reg}: *T regulatory*

Die Zerstörung des *NEMO*-Gens (*NF-κB essential modulator*), einem Gen, das für die Transduktion des *NF-κB*-Signals essentiell ist, spezifisch in intestinalen Epithelzellen, führt zu einer spontanen TNFα-vermittelten Apoptose intestinaler Epithelzellen (57). Spontaner Zelltod innerhalb des intestinalen Epithels führt zu einer gestörten Barrierefunktion, dem Durchtritt von Bakterien aus dem Lumen in die Lamina propria und zu einer schweren spontanen Pankolitis (58).

1.2.3 Genetische Prädisposition

Die familiäre Häufung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie die hohe Konkordanzrate zwischen 33% und 50% bei monozygoten Zwillinge mit Morbus Crohn,

während sie bei dizygoten Zwillingspaaren lediglich 0 % - 10 % beträgt (59), legt eine Beteiligung genetischer Faktoren bei der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen nahe. Da für die Colitis ulcerosa die Konkordanz für monozygote Zwillinge ebenso höher ist als für dizygote (13 % - 19 % bzw. 0 % - 5 %), jedoch insgesamt geringer als beim Morbus Crohn, lässt sich vermuten, dass bei der Pathogenese der Colitis ulcerosa Umweltfaktoren eine größere Rolle spielen.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa entstehen also durch ein Zusammenspiel von Umweltfaktoren und Genetik in genetisch prädisponierten Personen, wobei anzunehmen ist, dass mehrere Gene an der Vererbung beteiligt sind, da sich kein Vererbungsmuster nach Mendel nachweisen lässt, wonach 100% der monozygoten Zwillinge betroffen sein müssten. Die Identifizierung von Genen, die möglicherweise mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa assoziiert sind, erfolgte anfangs anhand von Kandidatengenanalysen. Diese wurden Mitte der 1990er Jahre durch Kopplungsstudien ergänzt, in deren Rahmen Familien untersucht wurden, in denen zwei oder mehrere Mitglieder von einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung betroffen waren. Ziel war es, eine Vorstellung über die ungefähre Lage des möglichen Suszeptibilitätsgens auf bestimmten Chromosomen zu erhalten (60). Solche Kopplungsstudien führten 1996 zur Entdeckung eines Suszeptibilitätslocus für Morbus Crohn in der perizentromeren Region des Chromosoms 16, der als *IBD1* Locus bezeichnet wurde (61). Das familiäre relative Risiko auf Grund des *IBD1* Locus an Morbus Crohn zu erkranken wurde auf 1,3 geschätzt [(61),(62)]. Im Jahr 2001 konnte durch zwei Gruppen unabhängig voneinander durch weitere Kopplungsanalysen und Feinkartierung in dieser Region *NOD2* (*nucleotide-binding oligomerization domain 2*) als erstes Suszeptibilitätsgen für den Morbus Crohn identifiziert werden [(63),(64)].

Durch die vollständige Entschlüsselung des menschlichen Genoms und Datenbanken wie dem HapMap Project (65), in dem seit 2003 Millionen von single nucleotide Polymorphismen (SNPs) gesammelt wurden, gelang es in genomweiten Assoziationsstudien weitere Suszeptibilitätsgene zu identifizieren. Im Jahr 2011 waren insgesamt 99 Suszeptibilitätsloci bekannt, von denen 71 eine Assoziation zum Morbus Crohn und 47 zur Colitis ulcerosa zeigten. 28 der nachgewiesenen Loci sind mit beiden Krankheiten assoziiert (66). Es konnte also bei den genetischen Risikofaktoren eine deutliche Überlappung nachgewiesen werden. Eine weitere Metaanalyse von Jostins et al. identifizierte bereits 2012 neue Suszeptibilitätsregionen für chronisch entzündliche Darmerkrankungen und erhöhte die Zahl dieser Suszeptibilitätsloci auf insgesamt 163 (67). Interessanterweise sind 110 dieser 163 Gene für chronisch entzündliche Darmerkrankungen Suszeptibilitätsgene für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, was eine unerwartet hohe genetische Überlappung zwischen diesen beiden unterschiedlichen Phänotypen darstellt. In der ersten transethnischen Assoziationsstudie von Liu et al. von 2015 konnten 38 neue Loci identifiziert werden; hier

wurden erstmals neben europäischen Patienten auch Personen ostasiatischer, indischer und iranischer Abstammung miteinbezogen (68).

Es fällt auf, dass Gene, die der angeborenen Immunität zugeordnet werden können wie *NOD2*, *ATG16L1*, *IRGM* oder *LRRK2* als Suszeptibilitätsgene ausschließlich für Morbus Crohn identifiziert werden konnten, während Loci, die regulatorische Pathways (*IL10*, *ARPC2*), die intestinale Zellfunktion (z.B. *ECM1*) oder eine E3-Ubiquitin-Ligase (z.B. *HERC2*) betreffen, spezifisch für Colitis ulcerosa zu sein scheinen (38).

Die Assoziation von Morbus Crohn mit den beiden Autophagie-Genen *ATG16L1* und *IRGM* legt die Vermutung nahe, dass Veränderungen bei der Erkennung und der intrazellulären Verarbeitung bakterieller Bestandteile eine Rolle in der Krankheitspathogenese spielen (55).

Abbildung 5 liefert einen Überblick über die wichtigsten Suszeptibilitätsgene für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa und zeigt zudem die Überschneidungen.

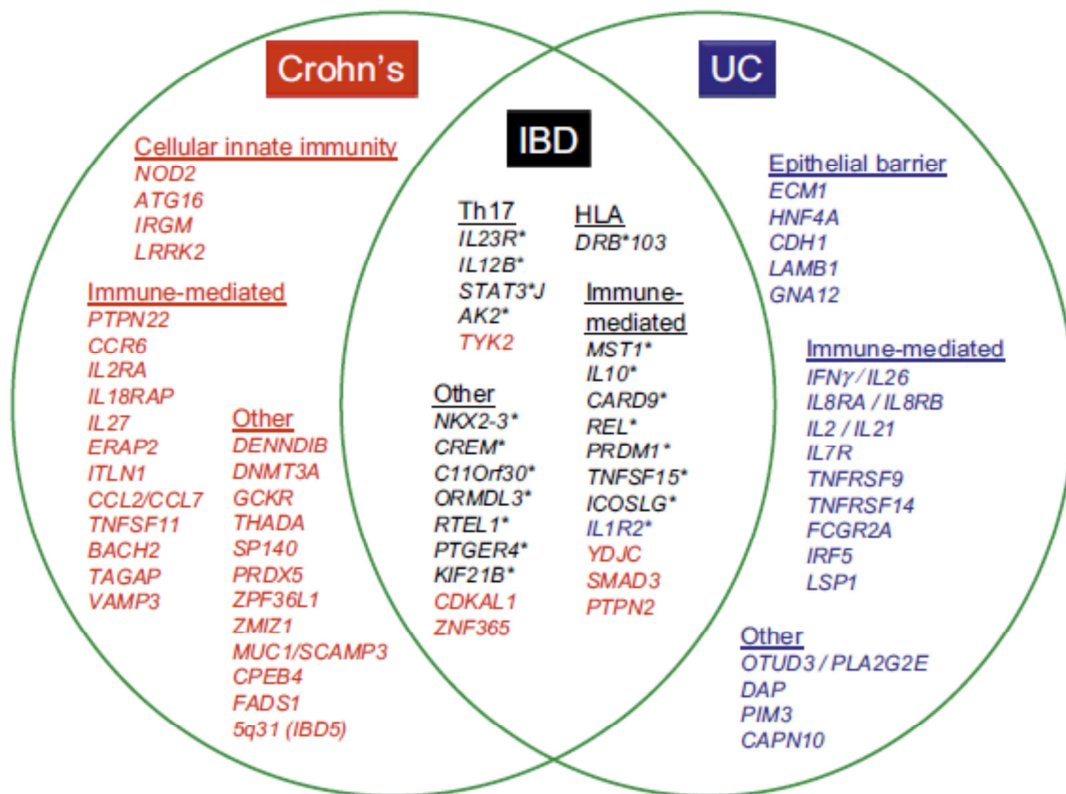


Abbildung 1.2-3: Suszeptibilitätsloci bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, aus (66)

Die abgebildeten Loci weisen alle eine Signifikanz $p < 5 \times 10^{-8}$ auf (Morbus Crohn: rot, Colitis ulcerosa: blau, Überschneidungen: schwarz)

1.2.4 Gene der Th17-Zelldifferenzierung

Th1-Zellen produzieren IFN γ und ihre primäre Funktion ist der Schutz gegen intrazelluläre Mikroben. Th2-Zellen produzieren IL4, IL5 und IL13 und sind bei allergischen Störungen und der Abwehr gegen extrazelluläre Pathogene, darunter auch gastrointestinale Nematoden, beteiligt. Die Entwicklung von Th1- und Th2-Zellen steht unter der Kontrolle von bestimmten Transkriptionsfaktoren wie T-bet (*T-box expressed in T cells*) und STAT4 (*signal transducer and activator of transcription*) für Th1-Zellen und GATA-3 (*GATA-binding protein*) und STAT6 für Th2-Zellen (69). Die Differenzierung von Th1 wird hauptsächlich durch IL-12 und IFN- γ getrieben, während IL-4 (in Abwesenheit von IL12) die Th2-Differenzierung fördert. Kürzlich wurde eine Anzahl von anderen T-Zellpopulationen entdeckt, von denen regulatorische T-Zellen (Treg) und Th17-Zellen die wichtigsten darstellen. Treg-Zellen sind wichtig für die Kontrolle der Immunantwort gegen Autoantigene und verhindern Autoimmunität und erhalten Eigentoleranz. Hingegen wurden IL17-produzierende Th17-Zellen als neue T-Zell-Gruppe identifiziert, die eine Hauptrolle bei Autoimmunität spielt (70). Das intestinale Immunsystem muss sowohl einen Zustand der Toleranz gegenüber intestinalen Antigenen als auch die Fähigkeit zum Kampf gegen Pathogene aufrechterhalten. Diese Balance wird durch eine große Zahl an Mechanismen erreicht, darunter die gegenseitige Regulierung von proinflammatorischen CD4-positiven Effektorzellen und tolerisierenden, unterdrückenden Treg-Untergruppen. Beim Morbus Crohn ist diese Balance verloren gegangen und die Effekte der proinflammatorischen T-Zellen überwiegen die tolerisierenden, antiinflammatorischen Effekte der Treg-Zellen. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass Th17-Zellen zusätzlich zu Th1-Zellen auch eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des Morbus Crohn spielen. Th17-Zellen exprimieren an ihrer Oberfläche den IL-23-Rezeptor (IL-23R).

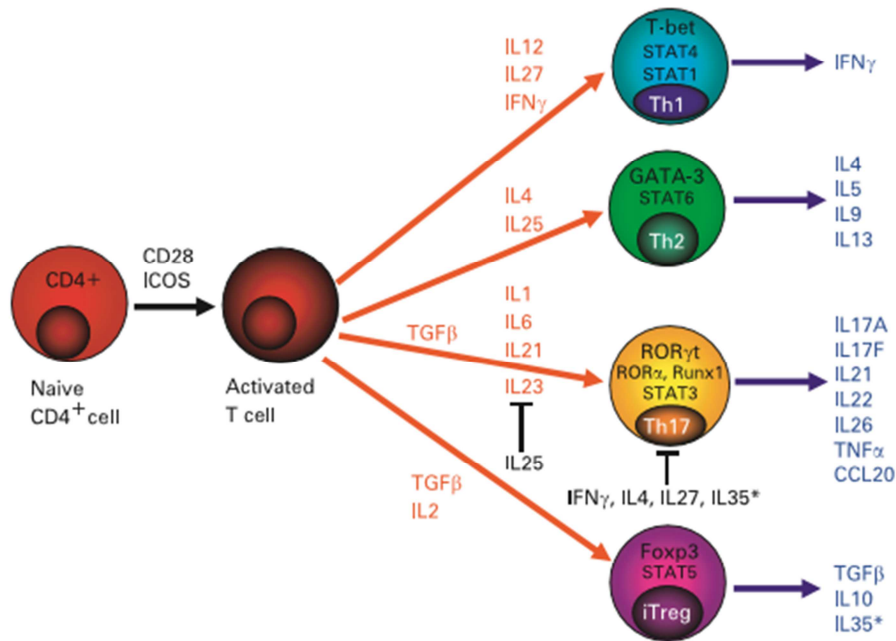


Abbildung 1.2-4: Die Differenzierung von Th1-, Th2-, Th17- sowie regulatorischen T-Zellen (Treg) aus einer naiven CD4+-Zelle, aus (71)

Zytokine, die die Entwicklung von Th1, Th2, Th17 und iTreg-Zellen induzieren, sind rot markiert. Die hauptsächlichsten Effektorzytokine dieser vier Zelllinien sind in blau dargestellt. Zytokine, die die Entwicklung von Th17-Zellen blockieren, sind schwarz markiert.

Abkürzungen: GATA: *GATA binding protein*; ICOS: *inducible co-stimulatory molecule*; IL: *interleukin*; RUNX: *runt-related transcription factor*; FOXP: *forkhead box P3*; STAT: *signal transducer and activator of transcription*; T-bet: *T box expressed in T cells*

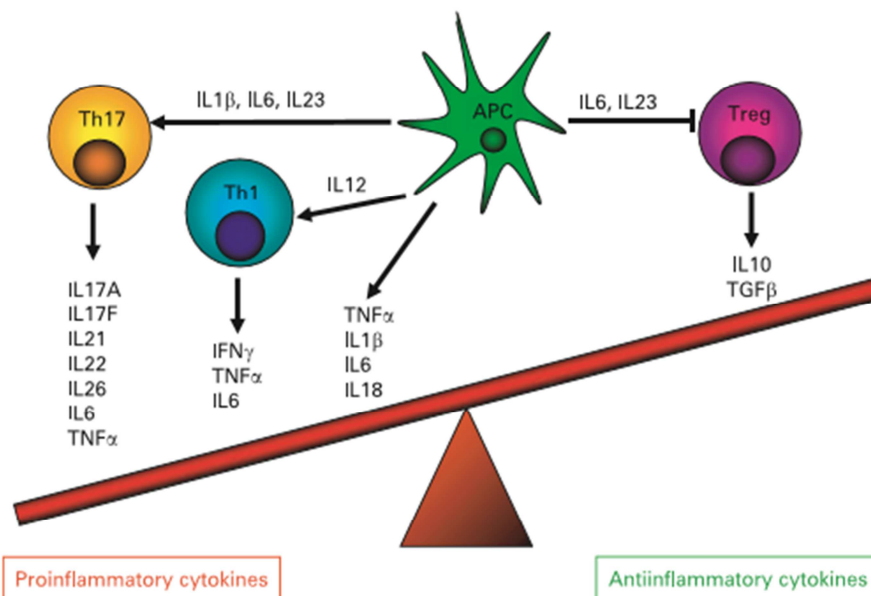


Abbildung 1.2-5: Das Ungleichgewicht von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen beim Morbus Crohn, aus (71)

Bei Patienten mit Morbus Crohn überwiegen proinflammatorische T-Helfer (Th)17- und Th1-Zytokine den Effekt der antiinflammatorischen Zytokine, die von regulatorischen T-Zellen (Treg) ausgeschüttet werden. Zytokine, die von Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) nach dem Kontakt mit mikrobiellen Bestandteilen sezerniert werden, stimulieren die Differenzierung von Th- und Th17-Zellen oder haben einen direkten proinflammatorischen Effekt (z. B. über die Sekretion von

Tumornekrosefaktor α (TNF α)).

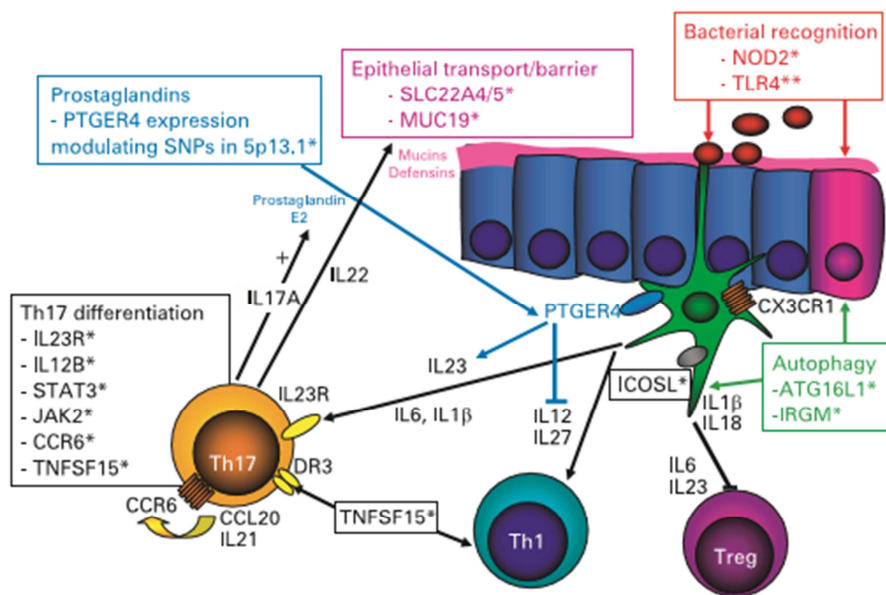


Abbildung 1.2-6: Die Hauptgruppen der Suszeptibilitätsgene beim Morbus Crohn und ihr Effekt auf die Entwicklung von Th17-Zellen, aus (71)

Gene, die mit * markiert sind, wurden in der Metaanalyse von Barrett et al. (72) bestätigt. In einer großen Metaanalyse wurde das Gen, das mit ** gekennzeichnet ist (*TLR4*), als ein Suszeptibilitätsgen für Morbus Crohn nachgewiesen (73).

Abkürzungen: APCs: *antigen presenting cells*; DR3: *death receptor 3*; ICOS: *inducible co-stimulatory molecule*; IL: *interleukin*; NOD: *nucleotide binding and oligomerization domain*; PTGER4: *prostaglandin receptor EP4*; SNP: *single nucleotide polymorphism*; Th: *T helper*; TL1A: *TNF-like molecule 1A* (TNF, *tumour necrosis factor*); TLR: *toll-like receptor*; TNFSF25: *TNF receptor superfamily 25*; Treg: *regulatory T cell*

1.2.5 Gene der bakteriellen Antigen-Erkennung (NOD2)

Nach der Identifizierung des *IBD1*-Locus auf Chromosom 16q12 im Jahr 1996 als erste Kopplungsregion, die eine Assoziation zu Morbus Crohn zeigte (61), konnte 2001 in dieser Region durch zwei unabhängige Arbeitsgruppen *NOD2* als erstes Suszeptibilitätsgen für Morbus Crohn gefunden werden [(63),(64)]. Hiermit gelang einer der größten Fortschritte für unser Verständnis für polygene Erkrankungen im Allgemeinen (74). Es erbrachte den Beweis, dass funktionelle Varianten einzelner Gene tatsächlich in einer polygenen Erkrankung nachgewiesen werden konnte. Der vielschichtige genetische Hintergrund der beiden chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurde seit 2001 in mehreren Studien gezeigt, die auch Genom-weite Assoziationsstudien (GWAS) einschlossen. Bislang wurden 200 Suszeptibilitätsregionen für chronisch entzündliche Darmerkrankungen bestätigt, doch lediglich *NOD2* entwickelte sich zu einem klinisch verwendbaren genetischen Marker für eine Prognose des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit Morbus Crohn (67).

NOD2 ist ein intrazellulärer Rezeptor, der spezifisch MDP (Muramyl-dipeptid) erkennt, ein Peptidoglykan, das in der Zellwand grampositiver und –negativer Bakterien zu finden ist. MDP wird benötigt zur Aktivierung des NFκB-Pathways.

Die drei häufigsten *NOD2*-Mutationen p.Arg702Trp (rs2066844), p.Gly908Arg (rs2066845) und p.Leu1007fsX1008 (rs2066847) sind mit einem komplexen Krankheitsverlauf verbunden, vor allem mit Stenosenbildung und mit penetrierendem Verlauf. Diese Hauptvarianten führen zu einer signifikanten Verringerung oder gar einem Verlust der *NOD2*-Funktion. Bei heterozygoten Trägern eines dieser Risikoallele konnte ein 2,4fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Morbus Crohn nachgewiesen werden, während homozygote oder zusammengesetzt heterozygote Träger europäischen Ursprungs ein 17,1fach erhöhtes Risiko hierfür haben. Diese *NOD2*-Varianten bestehen bei bis zu 20% der Patienten mit Morbus Crohn in der kaukasischen und jüdischen Bevölkerung, während sie bei Personen asiatischen Ursprungs nicht nachgewiesen werden konnten [(75),(76),(77)].

Eine Metaanalyse aus 39 Studien konnte bei einer Bevölkerung mit europäischen Vorfahren eine odds ratio für *NOD2*-Heterozygote von 2,4 (Konfidenzintervall 2,0-2,9) und von 17,1 (Konfidenzintervall 10,7-27,2) für *NOD2*-Homozygote oder zusammengesetzt Heterozygote nachweisen [(78),(55)].

Jede der drei Hauptvarianten ist mit einer verringerten Aktivierung von NFκB als Antwort auf eine MDP-Stimulation hin assoziiert. Loss-of-function-Mutationen in *NOD2* können zu veränderten Wechselwirkungen zwischen Wirt und Mikroben durch verschiedene Mechanismen führen, darunter durch eine veränderte Toleranz gegenüber einer chronischen bakteriellen Stimulation, eine verminderten Beseitigung oraler Pathogene und eine veränderte Besiedlung der Schleimhautoberflächen, die von einer verringerten Produktion von α-Defensinen durch Epithelzellen herrührt.

Alle genetischen Varianten, die eine Assoziation zu Morbus Crohn zeigten, waren in der sogenannten „*leucine-rich repeat* (LRR)“ Region von *NOD2* zu finden, der Liganden-bindende Domäne dieses intrazellulären Erkennungsrezeptors. *NOD2* wird intrazellulär in Makrophagen, dendritischen Zellen und in geringerer Menge in intestinalen Epithelzellen ausgeschüttet.

Das *CARD15*-Gen ist lokalisiert auf Chromosom 16q im *IBD1*-Locus und wird in Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und intestinalen Epithelzellen, darunter auch die Paneth Zellen, ausgeschüttet (79). *CARD15* ist ein zytoplasmatisches Protein, das das zytosolische Gegenstück des membrangebundenen Toll-like Rezeptors (TLR)4 bei Säugetieren zu sein scheint, der bakterielle Lipopolysaccharide bindet. Es spielt eine Rolle bei der Erkennung von Muramyl-dipeptid (MDP), einem Peptidoglykan, das in der Zellwand von grampositiven und gramnegativen Bakterien zu finden ist. MDP wird benötigt

für die Aktivierung des NF- κ B-Pathways. Außerdem scheint *CARD15* als negativer Regulator der TLR2- vermittelten Immunantwort durch T-Helferzellen Typ 1 zu fungieren, womit die Empfänglichkeit gegenüber Infektionen erhöht wird. Die Identifikation von *CARD15* als Suszeptibilitätsgen für Morbus Crohn legt eine wichtige Rolle der genetisch bestimmten Interaktionen zwischen Bakterien und dem eigenen enterischen Immunsystem nahe sowie eine nicht ausreichende Aktivierung des mukosalen Immunsystems bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Das *CARD15*-Gen enthält 11 konstante Exons und ein 12. alternatives Exon in der 5'-Region (64). Drei verbreitete *CARD15*-Varianten, zweimal mittels Aminosäureaustausch, einmal eine Frameshiftmutation auf Chromosom 11, stellen etwa 80% der mutierten Allele dar und sind nachgewiesenermaßen bei Patienten mit Morbus Crohn überrepräsentiert. Im heterozygoten Fall ist das Risiko für Morbus Crohn 2-4fach erhöht, während bei homozygoten oder zusammengesetzt heterozygoten Patienten verglichen mit normalen Individuen das Risiko auf das 20-40fache ansteigt (64).

NOD2 ist ein intrazelluläres Protein, das an der Erkennung und Abwehr von Pathogenen beteiligt ist. MDP ist ein Peptidoglykan und ubiquitärer Bestandteil der bakteriellen Zellwand. Auf die Stimulation von MDP hin aktiviert NOD2 die MAPK-Kaskade (*mitogen activated protein kinase*) genauso wie den Transkriptionsfaktor NF- κ B, was zu einer Transkription und der Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren und antimikrobiellen Produkten führt. Bei Mäusen bewirkt ein Fehlen von *NOD2* eine verringerte Expression von antimikrobiellen Defensinen, erhöhte Suszeptibilität gegenüber Pathogenen und Veränderungen in der Art und der Menge der kommensalen Bakterien.

Drei unterschiedliche Arbeitsgruppen haben Autophagie als eine zusätzliche durch *NOD2* getriggerte Immunantwort identifiziert. [(80), (81), (82)].

Die Überschneidung von *NOD2* mit Autophagie ist Bestandteil der Abwehr gegen intrazelluläre Bakterien, indem es *ATG16L1* zur bakteriellen Eintrittsstelle führt um Autophagie einzuleiten, dadurch dass es Antigenen der MHC-Klasse II T-Zellen präsentiert und eine adaptive Immunantwort ausbildet und indem es bei der Aktivierung proinflammatorischer Signalwege beiträgt, die durch *NOD2* vermittelt werden (83).

Insbesondere konnte eine Frameshift-Mutation im Bereich von Exon 11 auf *NOD2* (p.Leu1007fsX1008 (rs2066847)) erfolgreich eingesetzt werden, um Prognosen zu Verlauf und Ausprägung der Erkrankung zu machen und dies zur Unterstützung der Entscheidung über die Therapie bei Crohn-Patienten zu verwenden [(79),(84)]. Es wurde bereits über einige klinische Untersuchungen an Patienten mit Morbus Crohn mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 (rs2066847) berichtet, allerdings war es durch die zu geringe Anzahl von

Patienten in dieser Subkohorte nicht möglich, eine statistisch relevante Vorhersage des Krankheitsverlaufs abzugeben.

1.2.6 Autophagie-Gene

Autophagie (vom Altgriechischen αὐτόφαγος sich selbst verzehrend) bezeichnet einen Prozess, bei dem zytoplasmatische Bestandteile in Vakuolen befördert werden, die von einer Doppelmembran umgeben sind und deren Inhalte dann durch Fusion mit Lysosomen abgebaut werden. Dieser Prozess ist überall in eukaryoten Zellen zu finden und ermöglicht zum Schutz vor einem Zellschaden die Entfernung fehlerhafter Proteine und Organellen (85). Während dieses Prozesses reagiert das endoplasmatische Retikulum oder andere membranöse zelluläre Strukturen auf Stimuli, indem sie eine doppelmembranöse Struktur namens Phagophore bilden. Auf diesem wiederum bildet *ATG16L1* einen Komplex mit einem *ATG5-ATG12*-Konjugat, der anschließend multimerisiert und *LC3* lipidisiert. Gleichzeitig verlängert sich der Phagophore, um das Zytoplasma oder das Organell zu umhüllen, das abgebaut werden soll und bildet ein Autophagosom, ein einzigartiges doppelmembranöses Organell. Die äußere Membran des Autophagosoms vereinigt sich dann mit einem Lysosom, hierdurch entsteht ein Autolysosom und die Innenmembran geht zugrunde und absorbiert ihren Inhalt (86).

Der Begriff der Autophagie wurde erstmals von Christian de Duve verwendet, der für seine Entdeckungen um die strukturelle und funktionelle Organisation der Zelle 1974 mit zwei Kollegen den Nobelpreis für Medizin und Physiologie erhielt (87). 1993 beschrieb Yoshinori Ohsumi genetische Untersuchungen in Hefen, denen Stickstoff entzogen wurde, was zur Isolation von Mutanten mit fehlerhafter Autophagie führte, die nun besser bekannt sind als *ATG*-Gene. Heute sind 41 *ATG*-Gene in Hefen beschrieben und viele davon haben Entsprechungen beim Menschen. Die Erforschung der genetischen Grundlagen der Autophagie erhielt großes Interesse, dies spiegelt sich auch in der Verleihung des Nobelpreises für Medizin und Physiologie an Yoshinori Ohsumi im Jahr 2016 wider (88).

1.2.6.1 *ATG16L1*

ATG16L1 kodiert für ein Schlüsselprotein für die Autophagie, das als Teil eines Komplexes mit den Autophagieproteinen Atg5 und Atg12 fungiert und das für die korrekte subzelluläre Lokalisation der an der Autophagie beteiligten Bestandteile sorgt. Der *ATG16L1*-Polymorphismus entsteht durch einen Austausch eines A(lanins) zu G(uanin) an Position 300, wobei GG den krankheitsassoziierten Genotyp darstellt. In Gegenwart des Risikoallels

für Morbus Crohn unterliegt die nicht-konservierte terminale Carboxydomäne, die Tryptophan-Aspartat (WD) repeats enthält, einem Austausch von Threonin zu Alanin. Dies konnte in einigen europäischen und amerikanischen Studien wiederholt bestätigt werden [(72),(89), (90)]. Trotz der überzeugenden Belege sollte nicht vergessen werden, dass nicht nur das GG-Allel bei 51,3 % der Kontrollen im Vergleich zu 58,1% bei Patienten mit Morbus Crohn zu finden ist, sondern auch dass die betroffene Domäne von ATG16L1 nichtkonserviert und nicht für alle seine Funktionen notwendig ist.

Einen weiteren Beweis für die Rolle von *ATG16L1* beim Umgang mit intrazellulären Bakterien liefern zwei Artikel, die eine Induktion von Autophagie durch NOD2 beschreiben. *CARD15/NOD2*-Polymorphismen weisen eine eigene starke unabhängige Assoziation zu Morbus Crohn mit Befall des terminalen Ileums auf, wobei *ATG16L1 T300A* diese Assoziation auch- wenn auch geringer- zeigt.

Im Jahr 2007 konnte in mehreren genomweiten Assoziationsstudien ein SNP (rs2241880) in der kodierenden Region des *ATG16L1*-Gens identifiziert werden, das mit einem erhöhten Risiko assoziiert war, einen Morbus Crohn zu entwickeln [(91),(90)]. Das Krankheitsrisiko ist doppelt so hoch in Individuen, die homozygot für das Risikoallel sind. Die Prävalenz dieses Polymorphismus ist relativ hoch, denn 45 - 50 % der gesunden Individuen sind Träger des Risikoallels, was wiederum die multifaktorielle Genese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen hervorhebt (83). Das *ATG16L1*-Gen ist auf Chromosom 2q37.1 lokalisiert. Das genetische Signal von *ATG16L1* scheint gänzlich von einem nicht-synonymen SNP (rs2241880) zu kommen, das durch den Austausch eines polaren Threonins zu einem nicht-polaren Alanin entsteht (T300A). Bei *ATG16L1* handelt es sich um ein 400-kDa-Protein (607 Aminosäuren), dessen humane Form N-terminal eine doppelt gewundene (coiled-coiled) Domäne besitzt, die mit Atg5 und acht C-terminalen WD-Wiederholungen interagiert [(92),(90)].

Atg16l1 wird in einer großen Zahl Zellen ausgeschüttet, darunter intestinale Epithelzellen, CD4+, CD8+ und CD19+-T-Zellen und Antigen-präsentierende Zellen [(90),(91),(92)].

Cadwell et al. stellten Mäuse her, die durch gene-trap vector technology hypomorph für die Expression von *ATG16L1* waren. Dieser Vektor unterbricht das *ATG16L1*-Gen durch Einfügungen in Intron-Bereiche.

2008 entwickelten Cadwell et al. (93) ein Mausmodell, das eine niedrige Expression von *ATG16L1* aufwies (*ATG16L1_{HM}* Maus). Ein Mangel an *ATG16L1* hatte keinen Effekt auf die Gesamtmorphologie im Bereich des Ileums oder des Kolons, jedoch zeigten sich deutliche Veränderungen bei den Panethzellen, die sich am Boden der sogenannten Lieberkühn-Krypten im Dünndarm befinden und am apikalen Zellpol mit zytoplasmatischen Granula gefüllt sind, die in das Kryptenlumen ausgeschüttet werden können (94). Panethzellen

stellen eine spezialisierte Gruppe von ilealen Epithelzellen dar, die an der angeborenen Immunität und der Kontrolle von intestinaler Mikrobiota im Dünndarm beteiligt sind. Bei Kontakt mit Bakterien oder anderen Antigenen sezernieren sie Inhalte aus Granula, die antimikrobielle Peptide und Lysozym enthalten. Bei den *ATG16L1_{HM}* Mäusen konnte in Färbungen im Mukus deutlich weniger Lysozym nachgewiesen werden, was für eine abnorme Granulasekretion aus den Panethzellen spricht. Es fanden sich bei ihnen ausgeprägte Veränderungen mit aberranten Granula sowie eine verminderte Anzahl an Granula. Zudem wurden Panethzellen aus nicht-entzündeten Abschnitten des Ileums von Patienten mit Morbus Crohn untersucht, die homozygot für die *ATG16L1*-Variante T300A waren und fanden abnorme Panethzellen, die stark an jene in *ATG16L1_{HM}*-Mäusen erinnerten. Die Daten konnten zeigen, dass *ATG16L1* bei der Regulation von Panethzellen und Sekretion aus Granula, die die intestinale Mikrobiota verändern kann, eine besondere Rolle bei Menschen und Mäusen zukommt (93).

Lassen et al. stellten ein Knock-in-Mausmodell her, das *ATG16L1_{T300A}* exprimiert. Diese Mäuse entwickelten keine spontane Entzündung, obwohl sie morphologische Defekte sowohl in Paneth- als auch in den Becherzellen aufwiesen (95). Da zudem die T300A-Mutation in *ATG16L1* zu einer aberranten Funktionalität der Panethzellen führt, liegt erneut die Vermutung nahe, dass eine enge Verbindung zwischen Varianten von *ATG16L1* und Panethzellen besteht.

Atg16L1_{HM}-Mäuse, die mit MNV CR6 infiziert wurden, einer Art von murinem Norovirus, wiesen eine abnorme Sekretion von Panethzellgranula auf, ähnlich der zuvor beschriebenen. Dies konnte bei Wildtyp-Mäusen ohne eine *ATG16L1*-Variante oder Mäusen, die mit einem anderen MNV-Stamm oder inaktiviertem MNV infiziert wurden, nicht nachgewiesen werden (96). Wenn man die infizierten Mäuse mit Natrium-Dextransulfat (DSS) versah, führte das zu einer Pathologie, die der von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ähnelte: Entzündung, die sich bis zur Muskelschicht und zum Mesenterium ausdehnte sowie eine Atrophie der ilealen Villi, was beides bislang nicht im Zusammenhang mit einer DSS-Colitis berichtet worden war. Diese Symptome ließen sich signifikant durch Anwendung von TNF-alpha-Antikörpern oder Antibiotika unterdrücken. Diese Daten zeigen, dass zusätzlich zu *ATG16L1*-Varianten die Entstehung von Morbus Crohn von einer komplexen Vielfalt an Umweltfaktoren beeinflusst wird, darunter virale Infektionen und Enterobacteria (86).

1.2.6.2 IRGM (Immunity-related GTPase family M)

Das *IRGM*-Gen befindet sich auf Chromosom 5q33.1 und kodiert ein 20 kD Protein bestehend aus 181 Aminosäuren, das zur Familie der p47 *immunity-related* Guanosin Triphosphate gehört (68). Experimente an Mäusen haben gezeigt, dass die Ausschüttung

des murinen Homologs *LRG-47* durch IFN γ induziert wird und Makroautophagie stimuliert, um im Rahmen der Beseitigung von intrazellulären Organismen wie *Mycobacterium tuberculosis* und *Listeria monocytogenes* große autolysosomale Organellen herzustellen (97).

IRGM gehört zur p47 *immunity-related* Gruppe. Das lange kodierende Exon encodiert ein 20 kD Protein aus 181 Aminosäuren (98). Allerdings wurden Polymorphismen im Bereich der kodierenden Sequenz als Ursache der Assoziation ausgeschlossen. Es wird vermutet, dass die Assoziation zum Morbus Crohn von einer Veränderung in der Regulation von *IRGM* herrührt, die den Erfolg der Autophagie beeinflusst (99).

Sein murines Homolog (*irgm 1*) kontrolliert intrazelluläre Pathogene durch Autophagie und *LRG-47*^{-/-}-Mäuse wiesen eine deutlich erhöhte Suszeptibilität gegenüber *Toxoplasma gondii* und *Listeria monocytogenes* auf. *IRGM* induziert Autophagie und kontrolliert daher intrazelluläres *M. tuberculosis* in humanen Makrophagen. (98)

Das *IRGM*-Gen gehört zu den *immunity-related* GTPasen (IRG), einer Genfamilie bei Säugetieren, die durch Interferone induziert werden und als Kernmediatoren der IFN-regulierten Abwehr gegen intrazelluläre Bakterien und Protozoen wirken. Es konnte nachgewiesen werden, dass IRGM eine Rolle in der durch Autophagie vermittelten Zerstörung von *Mycobacterium bovis* (100) und in der Abwehr gegen eine Infektion mit *Salmonella typhimurium* spielt, die durch IFN- γ hervorgerufen wird (91). Kürzlich konnte in einer Studie bei Patienten mit Morbus Crohn gezeigt werden, dass Autophagie die Replikation intrazellulärer adhärent-invasiver Escherichia coli (AIEC) begrenzt, die mit einem ilealen Befall des Morbus Crohn assoziiert sind und zudem dass IRGM- und ATG16L1-defiziente Zellen eine erhöhte Replikation intrazellulärer AIEC aufweisen. Dies legt einen bedeutenden Einfluss auf das Ergebnis intestinaler Inflammation nahe [(101),(102)].

Rufini et al. beschrieben die Bedeutung von *IRGM*-Polymorphismen für die Suszeptibilität für Morbus Crohn sowie die Modulation des Phänotyps (fibrostrikturierender Verlauf, ilealer oder perianaler Befall, intestinale Resektion) [(103),(86)].

1.2.7 weitere Gene

1.2.7.1 ECM1 (extracellular matrix protein 1)

Bei *ECM1* handelt es sich um ein weiteres Kandidatengen für Colitis ulcerosa, es ist auf Chromosom 1q21.2 lokalisiert und enkodiert das extrazelluläre Matrixprotein 1, ein Glykoprotein, das in Dünn- und Dickdarm sezerniert wird, und interagiert mit der

Basalmembran und inhibiert die Matrixmetalloproteinase 9. *ECM1* aktiviert den NF- κ B-Signalweg, einen wichtigen Immunregulator (104).

ECM1 wird in bestimmten Tumoren überexprimiert, darunter das invasiv-duktales Mammakarzinom, das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, das Adenokarzinom des Magens und des Kolons sowie das Bronchialkarzinom. Insgesamt wird *ECM1* insbesondere von Tumoren exprimiert, die metastasieren [(105),(106)].

1.2.7.2 **ITLN1 (Intelectin 1)**

Das *ITLN1* (Intelektin-1)-Gen wird im menschlichen Dün- und Dickdarm ausgeschüttet und encodiert ein 120 kDa großes, homotrimeres Lektin, das Galactofuranosylreste erkennt, die in den Zellwänden verschiedener Mikroorganismen, jedoch nicht bei Säugetieren zu finden sind [(72),(107)]. Menschliches Intelektin-1 ist strukturell dem Lactoferrin-Rezeptor identisch, der im Bürstensaum von Enterozyten exprimiert wird und scheint eine wichtige Rolle bei der Membranstabilisierung zu spielen sowie dabei, den Verlust von Verdauungsenzymen zu verhindern und die Glykolipid-Mikrodomänen vor Pathogenen zu schützen [(72),(108)]. Außerdem wird über eine Expression von Intelektin in Panethzellen im Dünndarm sowohl von Mäusen als auch von Schweinen berichtet, was auf eine Bedeutung bei der angeborenen Immunität hinweist (72).

1.2.7.3 **FASLG (Fas Ligand)**

Das *FasL*-Gen, das aus etwa 8,0 kb besteht und sich auf dem Chromosom 1q23 befindet, ist Teil der Tumornekrosefaktor-Superfamilie (109); die Hauptfunktion des encodierten, 40 kDa großen Transmembranproteins Fas Ligand (FasL) ist die Induktion von Apoptose, die durch das Binden an FAS eingeleitet wird. Der FAS/FASLG-Signalweg ist wesentlich für die Regulation des Immunsystems, darunter *activation-induced cell death* (AICD) von T-Zellen und durch zytotoxische T-Lymphozyten induzierter Zelltod. Es ist auch an der Entwicklung einiger Krebsarten beteiligt. Defekte in diesem Gen können mit einigen Fällen des systemischen Lupus erythematosus zusammenhängen (110).

1.2.7.4 **TNFSF18 (TNF Superfamily Member 18)**

Das Protein TNFSF18 (*Tumor necrosis factor ligand superfamily member 18*), das von diesem Gen encodiert wird, ist ein Zytokin, das zur Tumornekrosefaktor (TNF)-Ligandenfamilie gehört. Dieses Zytokin ist ein Ligand für den TNFRSF18/AITR/GITR-

Rezeptor (*tumor necrosis factor receptor superfamily member 18* (TNFRSF18), auch als *activation-inducible TNFR family receptor* (AITR) oder als *glucocorticoid-induced TNFR-related protein* (GITR). Es konnte gezeigt werden, dass es das Überleben von T-Lymphozyten in peripheren Geweben moduliert. TNFSF18 wird auch in Endothelzellen ausgeschüttet und es wird angenommen, dass es eine wichtige Rolle bei der Interaktion zwischen T-Lymphozyten und Endothelzellen spielt (110).

1.2.7.5 KIF21B (Kinesin Family Member 21B)

Dieses Gen kodiert für ein Mitglied der Kinesin-Superfamilie. Bei Kinesinen handelt es sich um ATP-abhängige Mikrotubuli-basierte Motorproteine, die am intrazellulären Transport von membranösen Organellen beteiligt sind. In Neuronen, bei denen *KIF21B* fehlt, wachsen die Mikrotubuli langsamer und anhaltender, was zu einer dichteren Anordnung in Dendriten führt. *KIF21B*-defiziente Neuronen weisen weniger komplex verzweigte Dendriten auf, was mit Verlusten bei der synaptischen Übermittlung korreliert. Passend zu diesen Beobachtungen zeigen *Kif21b-null* Mäuse Verhaltensänderungen, die Defizite bei Lernen und Gedächtnis miteinbeziehen (111). SNPs in diesem Gen sind mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und multipler Sklerose assoziiert (110) (NCBI).

1.2.7.6 PTGER4 (Prostaglandinrezeptor EP4)

In einer GWAS von 2007 konnte eine 250 kb-Region auf Chromosom 5p13.1 identifiziert werden, die sich als Suszeptibilitätsregion für Morbus Crohn herausstellte (112). Die Krankheits-assoziierten Allele wirkten mit der Höhe der Expression des Prostaglandinrezeptors EP4 zusammen, der Prostaglandin E2 (PGE2) bindet und von *PTGER4* kodiert wird, einem Gen, das der assoziierten Region am nächsten benachbart liegt [(113),(114)]. Da *PTGER4*-Knock-out Mäuse im Gegensatz zu Mäusen mit Mangel an einem anderen der sieben weiteren Prostaglandinrezeptortypen nach einer Behandlung mit Natrium-Dextransulfat (DSS) eine schwere Colitis entwickelten, stellt *PTGER4* ein starkes Kandidatengen für chronisch entzündliche Darmerkrankungen dar. Bei Prostaglandinen handelt es sich um Arachidonsäuremetaboliten, die durch die Enzyme Cyclooxygenase (COX)-1 und -2 produziert wird und eine wichtige Rolle bei der Regulation des gastrointestinalen Gleichgewichts und der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen spielt. Eine gesteigerte Suszeptibilität gegenüber einer Colitis wurde auch bei Wildtyp Mäusen beobachtet, die mit einem EP4-selektiven Antagonisten versehen wurden, während EP4-selektive Agonisten protektiv waren. Die neue Suszeptibilitätsregion auf Chromosom 5p13.1 konnte in einer weiteren GWAS für den Morbus Crohn repliziert

werden (115) sowie in einer anderen Studie zudem eine Assoziation zwischen dem SNP rs4613763 in der 5p13-Region und Colitis ulcerosa gefunden werden (116).

1.2.7.7 ATG5 (autophagy related 5)

Das Protein, das von diesem Gen enkodiert wird, wirkt in Kombination mit dem Autophagie Protein 12 als ein *E1-like* aktivierendes Enzym in einem *Ubiquitin-like* konjugierenden System. Es ist an mehreren Zellprozessen beteiligt, darunter die Vesikelbildung im Rahmen der Autophagie, die mitochondriale Überprüfung nach oxidativem Schaden, die negative Regulation der angeborenen antiviralen Immunantwort, die Entwicklung und Proliferation von Lymphozyten, die MHC II-Antigenpräsentation, die Differenzierung von Adipozyten sowie Apoptose. Mehrere Transkriptvarianten, die für unterschiedliche Proteinisoformen kodieren, wurden für dieses Gen gefunden (110).

1.2.7.8 IKZF1 (IKAROS family zinc finger 1)

Dieses Gen kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der zur Familie der Zinkfinger DNA-bindenden Proteine gehört, die mit dem *remodeling* von Chromatin assoziiert sind. Die Expression dieses Proteins ist beschränkt auf das fetale und adulte hämolymphopoetische System und fungiert als Regulator der Lymphozytendifferenzierung. Auch für dieses Gen wurden einige alternativ *gesplicete* Transkriptionsvarianten beschrieben, die verschiedene Isoformen enkodieren. Die meisten Isoformen teilen sich eine gemeinsame C-terminale Domäne, die zwei Zinkfinger-Motive beinhaltet, die für eine Hetero- oder Homodimerisierung sowie für Interaktionen mit anderen Proteinen notwendig sind. Die Isoformen unterscheiden sich jedoch in der Anzahl der N-terminalen Zinkfinger-Motive, die DNA binden und in der Anwesenheit des Kernlokalisierungssignals, was zu Isoformen mit und ohne DNA-Bindungseigenschaften führt. Nur wenige Isoformen beinhalten die erforderlichen drei oder mehr N-terminalen Zinkmotive, die für eine hohe Affinität sorgen, indem sie innerhalb der Promoter von Zielgenen an ein spezifisches Kern-DNA Sequenzelement binden. Die nicht-DNA-bindenden Isoformen werden vor allem im Zytoplasma gefunden und sollen als dominant-negative Faktoren fungieren. Die Überexpression einiger dominant-negativer Isoformen ist mit bösartigen B-Zell-Erkrankungen wie der akuten lymphatischen Leukämie assoziiert (110).

1.2.7.9 TLR4 (toll like receptor 4)

Das Protein, das von diesem Gen encodiert wird, ist Teil der Toll-like-Rezeptor- (TLR) Familie, die eine grundlegende Rolle bei der Erkennung von Pathogenen und der Aktivierung des angeborenen Immunsystems spielen. TLRs sind von Drosophila zum Menschen hoch konserviert und teilen strukturelle und funktionelle Ähnlichkeiten. Sie erkennen Pathogen-assoziierte molekulare Marker, die auf Krankheitserregern exprimiert werden und steuern die Produktion von Zytokinen, die für die Entwicklung einer effektiven Immunität vonnöten sind. Die verschiedenen TLRs weisen unterschiedliche Expressionsmuster auf. Dieser Rezeptor ist beteiligt an Vorgängen der Signalübertragung, die durch Lipopolysaccharide (LPS) induziert werden, die in den meisten gramnegativen Bakterien zu finden sind. Mutationen in diesem Gen wurden mit Veränderungen bei der Empfindlichkeit gegenüber LPS (LPS responsiveness) in Verbindung gebracht. Es wurden viele Transkriptionsvarianten für dieses Gen gefunden, die für verschiedene Isoformen kodieren (110).

1.2.7.10 CREM (cAMP responsive element modulator)

Dieses Gen kodiert für einen bZIP Transkriptionsfaktor, der an das *cAMP responsive element* bindet, das in vielen viralen und zellulären Promotern gefunden wird. Es ist unter anderem ein wichtiger Bestandteil der cAMP-vermittelten Signaltransduktion während der Spermatogenese. Viele alternativ *gesplicete* Transkriptionsvarianten, die verschiedene Isoformen encodieren, wurden für dieses Gen gefunden, von denen einige als Transkriptionsaktivatoren und manche als –repressoren wirken (110).

1.2.7.11 LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2)

LRRK2 liegt dem SNP rs11175593 benachbart, der in einer nicht-kodierenden Sequenz auf Chromosom 12 lokalisiert ist und im Rahmen einer Metaanalyse von Barrett et al. als einer der Risikoloci für Morbus Crohn mit einem p-Wert von $3,08 \times 10^{-10}$ identifiziert werden konnte (72).

LRRK2 wurde bereits im Vorfeld als Suszeptibilitätsgen in PARK8 identifiziert, das verantwortlich für die autosomal-dominante Form des Morbus Parkinson ist [(117),(118)]. Mutationen im *LRRK2*-Gen, das das leucinreiche repeat kinase 2-Protein encodiert, sind bislang die häufigste genetische Ursache der Parkinson Krankheit und sind verantwortlich für etwa 2 % der sporadischen und 10 % der familiären Fälle von Morbus Parkinson (119).

Bei LRRK2 handelt es sich um ein 285-kD Protein, ein großes Mutlidomänprotein, das eine „Ras of complex GTPase“ Domäne beinhaltet, ein C-terminales Ende einer Ras of complex

Domäne sowie eine MAPK-Kinase-Kinase-Domäne. Es besitzt drei potentielle Protein-Interaktions-Domänen, nämlich eine Ankyrin-Domäne, leucine-rich repeats und WD40 repeats [(117),(118)]. Es gehört zur ROCO-Proteinfamilie, die aus *leucine-rich repeats*, einer *Ras of complex* (ROC) GTPase-Domäne, einer C-terminalen ROC Linker Region und einer Kinasedomäne besteht. Es wird vornehmlich im Zytoplasma von Neuronen, myeloischen Zellen und Monozyten exprimiert (72). Studien zeigten, dass *LRRK2*- Knock-out Mäuse vermehrte und vergrößerte sekundäre Lysosomen und Autolysosom-ähnliche Strukturen aufwiesen. *LRRK2* wurde als Suszeptibilitätsgen für Morbus Parkinson, Lepra und Morbus Crohn identifiziert. Der mit Morbus Crohn assoziierte SNP ist oberhalb der kodierenden Sequenz von *LRRK2* lokalisiert. Es wurde berichtet, dass *LRRK2* in Kolonbiopsaten aus entzündetem Gewebe von Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen vermehrt ausgeschüttet wurde. *LRRK2* wird nur in mukosalen Lymphozyten in der Kolonmukosa ausgeschüttet, insgesamt ist aber wenig bekannt (86).

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Rahmen einer Endoskopie entnommenen Biopsien in entzündeten Arealen die Expression von *LRRK2*-mRNA etwa 6mal höher ist im Vergleich zu Proben, die von nicht-entzündeten Stellen beim selben Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gewonnen wurden. *LRRK2* konnte im Bereich der Lamina propria nachgewiesen werden, jedoch nicht in intestinalen Epithelzellen. Um die *LRRK2*-exprimierenden Zellen zu identifizieren, wurden zellspezifische Marker eingesetzt. *LRRK2* wurde zusätzlich mit zellspezifischen Markern gefärbt, um Zelltypen zu ermitteln, die laut microarray datasets *LRRK2* ausschütten genauso wie jene Zelltypen, die bekanntermaßen IFN- γ -Rezeptoren ausschütten. *LRRK2* konnte in einem Teil Mannose-Rezeptor-positiver (CD206) Makrophagen nachgewiesen werden sowie in CD103-positiven dendritischen Zellen und CD20-positiven B-Lymphozyten (120).

1.2.7.12 **MUC19 (Mucin 19)**

Dieselbe Region beinhaltet das Gen *MUC19*, das ein großes Protein mit mehrfachen Serin- und Threonin-reichen Repeats enkodiert, diese sind charakteristisch für Proteine aus der Mucinfamilie. Die Mucinproteine sind Kernbestandteile der Mukusschicht, die das intestinale Epithel vor Verletzungen schützt. Das Fehlen von Mucin führt in Mausmodellen zur Colitis zu intestinaler Entzündung (72). Die Strukturmerkmale von Mucin-Proteinen sind verantwortlich für die gel-artige Beschaffenheit von Schleim. Das Protein könnte beteiligt sein am Aufreißen der Augenoberfläche beim Sjögren-Syndrom (110)

1.2.7.13 **HERC2**

In einer niederländisch-belgischen Kohorte konnte für *HERC2* eine Assoziation zu Morbus Crohn nachgewiesen werden (121). *HERC2* ist beteiligt an Ubiquitinierung, die einen zellulären Kontrollmechanismus darstellt. Es konnte zudem gezeigt werden, dass *HERC2* mit einem penetrierenden Krankheitsbild und der Notwendigkeit einer chirurgischen Versorgung, insgesamt also mit einem schwereren Krankheitsverlauf verbunden war.

Während in der GWAS von Barrett et al. *HERC2* nicht als Suszeptibilitätsregion identifiziert wurde, zeigte es in einer deutschen Studie eine Assoziation zur Colitis ulcerosa [(72),(122)]. Dies legt nahe, dass *HERC2* bei der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen im Allgemeinen eine Rolle spielen könnte.

2 Zielsetzung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen stellen multifaktoriell bedingte Erkrankungen dar, die wahrscheinlich durch eine gesteigerte Immunantwort auf bakterielle Antigene in genetisch prädisponierten Patienten entstehen. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, spielen Suszeptibilitätsgene bei der Krankheitspathogenese eine Rolle.

Die Bestimmung spezieller Suszeptibilitätsgene für chronisch entzündliche Darmerkrankungen gestaltet sich jedoch schwierig auf Grund des Einflusses diverser Umweltfaktoren und der Beteiligung mehrerer Gene an der Krankheitsentstehung (60).

In einer Metaanalyse aus insgesamt drei genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) von Barrett et al. aus dem Jahre 2008 konnten mehr als dreißig Suszeptibilitätsgene für den Morbus Crohn identifiziert werden (72). Das Patientenkollektiv bestand aus 3230 Crohn-Patienten, welches einem Kollektiv aus 4829 gesunden Personen gegenüber gestellt wurde.

Die bereits bekannten *NOD2*-Mutationen konnten generell bei Morbus Crohn-Patienten aus dem asiatischen Raum nicht nachgewiesen werden, während sie bei bis zu 20% der westlichen Patienten mit Morbus Crohn bestehen (77). Dies ist ein Beispiel dafür, dass deutliche ethnische Unterschiede bei den Suszeptibilitätsgenen für chronisch entzündliche Darmerkrankungen bestehen. Daher ist es für die Bestätigung der in der genomweiten Assoziationsstudie identifizierten Gene wichtig, dass Replikationsstudien mit Patientenkollektiven mit einem anderen populationsgenetischen Hintergrund durchgeführt werden. Ziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, ob sich die Ergebnisse der Metaanalyse von Barrett et al., die bezogen sind auf Patienten mit Morbus Crohn aus Nordamerika, Franko-Belgien und Großbritannien, auch auf das Patientenkollektiv aus der Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Klinik II in Großhadern übertragen lassen. Da die beschriebene Metaanalyse nur Patienten beinhaltet, die an einem Morbus Crohn leiden, galt es zudem zu untersuchen, ob die beschriebenen Gene in unserem Patientenkollektiv auch als Suszeptibilitätsgene für die Colitis ulcerosa bestätigt werden können. Zusätzlich wurden diese Suszeptibilitätsgene mit denen einer weiteren Metaanalyse von Waterman et al., in der auch Colitis ulcerosa Patienten untersucht wurden, verglichen.

Es wurden in der vorliegende Arbeit insbesondere SNPs von Genen analysiert, von denen sich bereits in Voruntersuchungen eine Beteiligung im Autophagieprozess nachweisen ließ, jedoch sollten auch die Kenntnisse über andere SNPs bezüglich ihrer Assoziation zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa erweitert werden. Zusätzlich sollten mittels einer Genotyp-Phänotyp-Analyse mögliche Konsequenzen der Suszeptibilitätsgene im Hinblick auf Krankheitsentwicklung und -verlauf aufgedeckt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Primer und Sonden

Für die im Rahmen dieser Arbeit experimentell untersuchten Polymorphismen wurden Oligonukleotide und Sonden verwendet, die den Referenzsequenzen folgend von der Firma TIB-MOLBIOL (Berlin) hergestellt wurden; die verwendeten Primer sind in Tabelle 3.1-1 aufgelistet, die zugehörigen Hybridisierungssonden in Tabelle 3.1-2

Gen	Polymorphismus	SNP	Sequenz
<i>ATG16L1</i>	rs3828309	rs3828309_F rs3828309_A	TCTAGGTTTGCGAGAGTCAC TAGTGTTTTCTTGTTGGTCCC
<i>ITLN1</i>	rs2274910	rs2274910_F rs2274910_A	GGAGAAAATACAGGCCATCTGTAGA GAGCACTTAGTGATGTGAGTCAGGAC
<i>FASLG, TNFSF18</i>	rs9286879	rs9286879_S rs9286879_A	CTTTGTCTCAGTGTCTTCTTTTAG TCTTTCCAACCTCTGTGAAACA
<i>KIF21B</i>	rs11584383	rs11584383_S rs11584383_A	AGTATGCACCTTTGTGAAAAT CAGAGCAGGGAGAGGTC
<i>PTGER4</i>	rs4613763	rs4613763_S rs4613763_R	GATCTGTTGCATATTTCTGTGTTG CCAGCCTGAGTCTGAAGTGTAT
<i>ATG5</i>	rs7746082	rs7746082_F rs7746082_R	GATGACAGTTTTGTATTTTGTATTTC GTTAGATAGTGGATAGCTGCTG
<i>CUL2/ CREM</i>	rs17582416	rs17582416_S rs17582416_A	CATAGCCTCTTGAAAAATAAGAA CCTGACCTCAGATGATCCG
<i>LRRK2, MUC19</i>	rs11175593	rs11175593_S rs11175593_A	CAGCACTCTTGACATTACAGAAC ACATTTTTTGTATTCCTGAGTGGC

F, S: Vorwärtsprimer, A, R: Rückwärtsprimer

Tabelle 3.1-1: Für die PCR verwendeten Primersequenzen

Gen	SNP	Sequenz
<i>ATG16L1</i>	rs3828309_C rs3828309_Anc	5'-AGGAACTGCAAATA C GAGCTG--FL-3' 5'-LC610-GCCTTTGACAATGTCCTGTTGAAAATAGA--PH-3'
<i>ITLN1</i>	rs2274910_C rs2274910_Anc	5'-GGTTCAT C TCAGCCCCATG--FL-3' 5'-LC670-CAAGAAAGGCCCTAGGAACCCAGAGAC--PH-3'
<i>FASLG</i> , <i>TNFSF18</i>	rs9286879_mut rs9286879_Anc	5'-AGTAGTCCCTCAAC C ATATGCTTCTATT--FL-3' 5'-LC640-TCATTCTCCTGATTTTCTAGAGCCT--PH-3'
<i>KIF21B</i>	rs11584383_wt rs11584383_Anc	5'-GAAGGCGGCTT A CAAGTGGC--FL-3' 5'-LC610-CTACCCCAGAAGGCCAAGAATTGACTGGA--PH-3'
<i>PTGER4</i>	rs4613763_mut rs4613763_Anc	5'-GGTTTATTCCCA C CACATTTCT--FL-3' 5'-LC640-ACCCCAGTAGACAGTACCCAGAGAGAC--PH-3'
<i>ATG5</i>	rs7746082_C rs7746082_Anc	5'-AAGAACTTTT C ATGGCCTCAG--FL-3' 5'-LC670-GAAGCAGTACATACTCTGGATGTTTTGTTT--PH-3'
<i>CUL2</i> / <i>CREM</i>	rs17582416_mut rs17582416_Anc	5'-TGTCTTTTACAC C TCTACATGTAATTCA--FL-3' 5'-LC610-CTTGAAGTCCTGTTGGCTCTACTTTCA--PH-3'
<i>LRRK2</i> , <i>MUC19</i>	rs11175593_mut rs11175593_Anc	5'-GCACTTTTCCC A TTTAGGTGGAA--FL-3' 5'-LC640-TGAATTTGGGCTCCCTAATAGGGACTG--PH-3'

Die Position des SNP innerhalb der Sondensequenz ist **rot** markiert

Tabelle 3.1-2: Hybridisierungssonden

3.2 Verbrauchsmaterialien

Die bei der Laborarbeit verwendeten Verbrauchsmaterialien sind in Tabelle 3.2-1 aufgelistet:

Verbrauchsmaterial	
Ethanol (70 %)	Merck, Darmstadt
Handschuhe (Naturkautschuklatex)	Meditrade, Kiefersfelden
Handschuhe (Nitril)	Semperit, Wien, Österreich
Handschuhe (Vinyl 2000)	Meditrade, Kiefersfelden
Labortücher	Kimberly-Clark Europe, Kent, Großbritannien
LightCycler® 480 Multiwell Plate 384	Roche, Mannheim
LightCycler® 480 Multiwell Plate 96	Roche, Mannheim
LightCycler® 480 Sealing Foil	Roche, Mannheim
LightCycler® 480, H ₂ O (PCR grade)	Roche, Mannheim
Magnet-Rührfisch	VWR International GmbH, Darmstadt
Pipettenspitzen	Kisker, Steinfurt
Pipettenspitzen (12,5 µl)	Matrix, Thermo Scientific, New Hampshire, USA
Reaktionsgefäße (1,6 ml; 2,0 ml)	Biozym, Oldendorf
Steriles Wasser für Injektionszwecke (50 ml)	Delta Select, Pfullingen
Versiegelungsfolie Microseal B	Biozym, Wien, Österreich
Wägeschalen (blau)	VWR International GmbH, Darmstadt

Tabelle 3.2-1: Labor-Verbrauchsmaterialien und Lieferanten

Bei der Polymerase-Kettenreaktion (PCR = Polymerase Chain Reaction) kamen folgende Reagenzien zum Einsatz:

PCR-Verbrauchsmaterial	
Buffer EB, Elution buffer	Qiagen, Hilden
Buffer PBI, Binding buffer	Qiagen, Hilden
Buffer PE, Wash buffer (55 ml Buffer + 220 ml Ethanol)	Qiagen, Hilden
Coral Load PCR Buffer, 10x, containing 15 mM MgCl ₂	Qiagen, Hilden
Deoxynucleotide Mix, 10 mM	SIGMA, Steinheim
HotStar Taq® DNA Polymerase, 1000 units	Qiagen, Hilden
HotStar Taq® Plus, DNA Polymerase, 5 units/μl	Qiagen, Hilden
LightCycler® 480 Control Kit	Roche, Mannheim
MgCl ₂ 25 mM	Qiagen, Hilden
Polymerase Mix, LightCycler® 480 Genotyping Master 5x conc.	Roche, Mannheim
QIAquick PCR Purification Kit (250)	Qiagen, Hilden
QIAquick® Spin Columns	Qiagen, Hilden
Q-Solution, 5x	Qiagen, Hilden

Tabelle 3.2-2: PCR-Reagenzien und deren Hersteller

3.3 Geräte und Software

Außer dem LightCycler® 480 waren im Labor noch weitere Geräte im Einsatz; sie sind in Tabelle 3.3-1 zusammengestellt.

Tabelle 3.3-2 zeigt die Software-Programme, die in den Messgeräten zur Datenaufnahme und –bearbeitung installiert waren; zusätzlich sind die Software-Pakete aufgelistet, die bei der Auswertung der Daten und der Erstellung dieser Arbeit verwendet wurden:

Geräte	
8-fach Pipette (12,5 µl)	Matrix, Thermo Scientific, New Hampshire, USA
Abzugskammer	Waldner GmbH & Co KG, Wangen
Allegra™ 25R Centrifuge	Beckman Coulter, Krefeld
Brutschrank (37 °C)	Thermo Electron Corporation, Waltham, Massachusetts,
Eismaschine	Thermo Electron Corporation, Waltham, Massachusetts,
Elektrophoresegerät Power Pac	Biorad, München
Feinwaage	Adam Equipment, Kingston, Großbritannien
Gelelektrophoresekammer Sub Cell GT	Biorad, München
LightCycler® 480 Block Kit 384	Roche, Mannheim
LightCycler® 480 Instrument 384	Roche, Mannheim
Microfuge® 18 Centrifuge	Beckman Coulter, Krefeld
Mikrowelle	Sharp Electronics Corporation, Mahwah, USA
ND-1000 Spectrophotometer	Nano Drop, Wilmington, USA
PCR-Gerät	MJ Research, Waltham, Massachusetts, USA
Pipetten (10, 20, 100, 200, 1000 µl)	Biohit, Köln
Pipetten (2,5, 10, 20, 100, 200, 1000 µl)	Eppendorf, Hamburg
Pipettierroboter Freedom EVO	Tecan, Männedorf, Schweiz
Schüttler Vortex	Thermo Electron Corporation, Waltham, Massachusetts,
Sterilbank LaminAir	Holten, Allerød, Dänemark
Variomag Elektronikrührer	Monotherm, Neolab, Heidelberg
Videodokumentationsstation Infinity	Vilber Lourmat, Eberhardzell

Tabelle 3.3-1: Laborgeräte

Gerätesoftware	
Freedom EVOware, Pipettierroboter	Tecan, Männedorf, Schweiz
LightCycler® 480 1,5 version	Roche, Mannheim
LightCycler® 480 Basic Software	Roche, Mannheim
LightCycler® 480 LIMS/Barcode	Roche, Mannheim
LightCycler® 480 Quantification	Roche, Mannheim
Nano Drop Photometer	Nano Drop, Wilmington, USA
PCR-Programm Dyad und Tetrad	Peltier Thermal Cyclers 2003
Auswertesoftware	
Adobe® Photo Shop 11.0	Adobe Systems Software, San Jose, Kalifornien, USA
Endnote® X5 2011	Thomson Reuters, New York, USA Lizenz LMU München
Microsoft® Excel 2010	Microsoft, Redmond, Washington, USA
Microsoft® PowerPoint 2010	Microsoft, Redmond, Washington, USA
Microsoft® Word 2010	Microsoft, Redmond, Washington, USA

Tabelle 3.3-2: Geräte- und Auswerte-Software

3.4 Methodik

3.4.1 DNA-Isolierung

Vor Durchführung von Untersuchungen an humaner DNA musste diese zunächst aus den kernhaltigen, peripheren Leukozyten des gewonnenen Vollblutes extrahiert werden. Zur Verhinderung der Gerinnung wurde das Vollblut mit Na₂EDTA behandelt. Die DNA-Isolierung erfolgte automatisiert mit Hilfe des Autopure LS (Qiagen, Hilden) nach den Angaben des Herstellers. Die Methode des Autopure LS basiert auf dem bevorzugten Präzipitieren von Proteinen eines unbearbeiteten Lysats und der folgenden Präzipitation der DNA mittels Isopropanol (123).

Das Vorgehen des Autopure LS bei der DNA-Extraktion lässt sich in fünf Schritte unterteilen.

1. Lyse der Erythrozyten (RBC= *red blood cell*)
2. Zelllyse und Proteinpräzipitation
3. DNA-Präzipitation
4. DNA-Aufreinigung
5. DNA-Hydratation

Es konnten 8 - 16 Proben in zwei Größen, entweder 1 - 5 ml oder 5 - 10 ml, bearbeitet werden. Für die vorliegende Arbeit wurden vornehmlich Monovetten mit 9 ml Vollblut verwendet, die bei -80 °C eingefroren worden waren. Zunächst wurden die eingebrachten Tubes (Röhrchen) durch das Gerät gescannt, um die input und output Tubes zu unterscheiden. In jedes input Tube wurden anschließend 30 - 35 ml der Autopure RBC Lysis Solution (Reagenz 1) gefüllt mit einer Gesamtfüllmenge von 40 ml in jedem Tube. Dieses Gemisch wurde für 5 Minuten vermengt, 2 Minuten bei 3000 x *g* die Leukozyten abzentrifugiert und der Überstand verworfen (10 ml 100 % Isopropanol wurden zuvor in die output Tubes in Reihe C - bei 16 Proben - gefüllt). Daraufhin wurden die input Tubes mit 3,34 ml der Autopure Precipitation Solution (Reagenz 3) sowie 10 ml der Autopure Cell Lysis Solution (Reagenz 2) versetzt, um die Zellwände der Leukozyten aufzulösen. Nachdem die Proben für 2 Minuten bei 3000 x *g* zentrifugiert worden waren, wurde der die DNA enthaltende Überstand in die output Tubes gegossen, in die zuvor 10 ml Autopure 100 % Isopropanol (Reagenz 4) eingefüllt worden waren. Um eine Präzipitation der DNA zu erreichen, wurden die output Tubes erneut zentrifugiert, das überstehende Isopropanol verworfen und die Tubes zur Entfernung des Alkohols für eine Minute umgedreht. Anschließend wurde der zuvor genannte Schritt nach Befüllen der Tubes mit 10 ml Autopure 70 % Ethanol wiederholt. Nach Verwerfen des Alkohols folgte dann der letzte Schritt, bei dem die DNA Hydration Solution zugefügt wurde, damit die extrahierte DNA in einem flüssigen Medium aufbewahrt werden konnte.

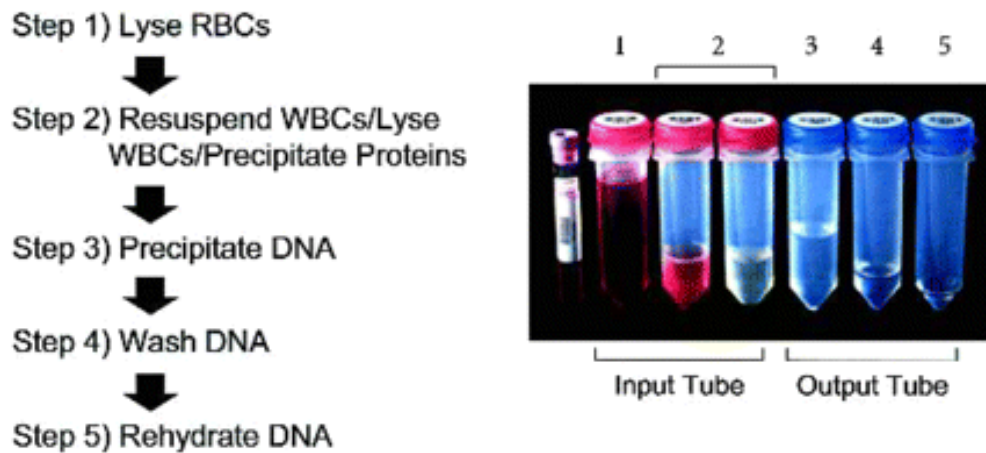


Abbildung 3.4-1: Der Autopure LS ist eine Methode zur automatisierten DNA-Aufreinigung

Die DNA-Aufreinigung aus Vollblut erfolgt in fünf Schritten:

- 1) Lyse der Erythrozyten mit nachfolgender Zentrifugation, um Leukozyten zu sammeln
- 2) Lyse der Leukozyten und Präzipitieren der Proteine, gefolgt von Zentrifugation
- 3) Präzipitation der DNA mit Isopropanol mit nachfolgendem Zentrifugieren
- 4) Auswaschen der DNA mit 70% Ethanol und
- 5) Ergänzung der Rehydration solution zur Wässerung der DNA [Originalpublikation aus (123)]

Genomische DNA wurde aus peripheren Blutleukozyten mit standardisierten Verfahren unter Zuhilfenahme des DNA Blut-Mini-Kits der Firma Qiagen isoliert.

Die SNPs wurden mittels PCR und Schmelzkurvenanalyse genotypisiert. Hierfür wurde ein FRET-Probenpaar in einem LightCycler 480 verwendet. Der fluoreszierende Farbstoff des Donor-Moleküls am 3'-Ende der Sensor-Probe wurde bei seiner spezifischen Wellenlänge angeregt und die Energie daraufhin auf ein Akzeptor-Fluoreszenzmolekül übertragen. Das spezifische Fluoreszenzsignal, das vom Akzeptor abgegeben wurde, wurde von der optischen Einheit des LightCycler 480 erkannt. Die Sensorprobe passte genau zu einem Allel eines jeden SNP, wohingegen es im Falle des anderen Allels einen Mismatch gab, der zu einer niedrigeren Schmelztemperatur führt. Das Gesamtvolumen der PCR waren 5 µl, die 25 ng genomischer DNA enthielten, einen LightCycler 480 Genotyping Master, 2,5 pmol jedes Primers sowie 0,75 pmol jeder FRET-Probe. Die PCR umfasste eine initiale Denaturierung (95°C für 10 min) und 45 Zyklen. Im Rahmen der Schmelzkurvenanalyse erfolgte ebenso zu Beginn eine Denaturierung (95 °C für 1 min). Im nächsten Schritt wurde die Temperatur rasch auf 40 °C gesenkt und für 60 s gehalten. Anschließend wurde die Temperatur wieder langsam (1 Zugewinn/°C) bis auf 95 °C erhöht unter kontinuierlicher Messung der Intensität der Fluoreszenz. Die Ergebnisse der Schmelzkurvenanalyse wurden bestätigt durch die Analyse von Proben, die alle möglichen Genotypen repräsentierten durch die Verwendung einer Sequenzanalyse. Für die Sequenzierung betrug das Gesamtvolumen der PCR 100 µl, darunter 250 ng genomische DNA, ein PCR-Puffer, eine endgültige MgCl₂-Konzentration von 1,5 mM, 0,5 mM eines dNTP-Mixes, 2,5 Einheiten einer HotStar Plus Taq DNA-Polymerase und 10 pmol jedes Primers. Die für die Sequenzierung verwendete PCR umfasste eine Denaturierung (95 °C für 5 min), 35 Zyklen (Denaturierung bei 94 °C für 30 s, Primer-

Annealing bei 60 °C für 30 s, Extension bei 72 °C für 30 s) und einen abschließenden Verlängerungsschritt (72 °C für 10 min). Die PCR-Produkte wurden mit Hilfe des QIAquick PCR Purification Kits gereinigt und von einer kommerziellen Sequenzierungsfirma sequenziert (124).

3.4.2 DNA-Konzentrationsbestimmung

Die Konzentrationsbestimmung der isolierten genomischen DNA erfolgte mit Hilfe des Spektralphotometers NanoDrop 1000 der Firma Thermo Scientific. Hierfür wurden 2 µl der zu analysierenden Probe zwischen zwei Lichtwellenleiter pipettiert. Anschließend wurde UV-Licht durch die Probe geleitet und durch den photometrischen Sensor das Absorptionsspektrum gemessen.

Die optische Dichte der Probe wurde nun nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz bei einer Wellenlänge von 260 nm, dem Absorptionsmaximum von DNA, bestimmt.

Da das Absorptionsmaximum von Proteinen 280 nm beträgt, kann durch Bestimmung des Absorptionsquotienten (OD_{260}/OD_{280}) eine Aussage über den Reinheitsgrad der analysierten DNA bezüglich des Proteingehalts getroffen werden. Der Absorptionsquotient soll idealerweise zwischen 1,7 und 1,9 liegen. Für die folgende PCR wurde die DNA-Konzentration durch Verdünnung mit TE-Puffer auf 100 ng/ml justiert.

3.4.3 Polymerase Kettenreaktion

Die Polymerase Kettenreaktion (PCR) ermöglicht es, in vitro geringe DNA-Mengen exponentiell zu vervielfältigen. Hierfür erhielt Kary Mullis 1993 den Nobelpreis für Chemie. Der Vorgang der PCR erfolgte in wiederkehrenden Zyklen bestehend aus drei Schritten.

1. Denaturierung: Die Reaktionslösung aus dem zu vervielfältigenden, doppelsträngige DNA-Abschnitt, den benötigten Primern und der Polymerase wird auf 95 °C erhitzt, wodurch die DNA in Einzelstränge gespalten wurde.
2. Annealing: Nach Herabkühlen der Temperatur auf etwa 55 °C können die Primer an komplementäre Abschnitte der DNA binden.
3. Elongation: Bei einer Temperatur von 72 °C beginnt die hitzestabile DNA-Polymerase mit dem Anbau von Nukleotiden zwischen den Primern.

Diese drei Schritte wurden so oft wiederholt, bis die benötigte DNA-Menge erreicht war.

3.4.4 Genotypisierung mittels LightCycler 480®

Beim LightCycler 480® (Roche, Mannheim) handelt es sich um einen Hochdurchsatzthermocycler zur Durchführung einer RealTime-PCR. Dies basiert auf dem

Prinzip des Fluoreszenz-Resonanz-Energietransfers (FRET), bei dem ein durch Lichtenergie angeregter, fluoreszierender Donor seine Energie auf einen naheliegenden, ebenfalls fluoreszierenden Akzeptor überträgt. Hierbei nimmt die Fluoreszenz des Donors ab, während die Akzeptorfluoreszenz zunimmt. Die Energiedosis ist abhängig von der Entfernung zwischen Donor und Akzeptor, je weiter diese ist, desto weniger Energie wird übertragen. Zur Genotypisierung werden zwei einzelsträngige fluoreszierende Oligonukleotide als Hybridisierungssonden verwendet. Die Oligo-Probe 1 (Sensorsonde) ist am 3'-Ende mit Fluorescein markiert genauso wie das 5'-Ende der Oligo-Probe 2 (Ankersonde). Das freie 3'-Hydroxy-Ende der Ankersonde wird mit einer Phosphatgruppe blockiert, um ein Fortschreiten der DNA-Polymerase zu verhindern. Während des Schritts des Annealings binden die PCR-Primer und die LightCycler-Proben an den jeweils komplementären Strang des PCR-Produkts, wobei der Donorfarbstoff in unmittelbare Nähe des Akzeptorfarbstoffs gebracht wird. Der fluoreszierende Farbstoff des Donor-Moleküls am 3'-Ende der Sensor-Sonde wird bei seiner spezifischen Wellenlänge angeregt und die Energie daraufhin auf das Akzeptor-Fluoreszenzmolekül übertragen. Die Fluoreszenz steigt während der PCR direkt proportional zur Menge der PCR-Produkte an. Die gemessene Fluoreszenz zeigt die gebildete DNA-Menge zu jedem Zeitpunkt der PCR an, daher quantitative RealTime-PCR.

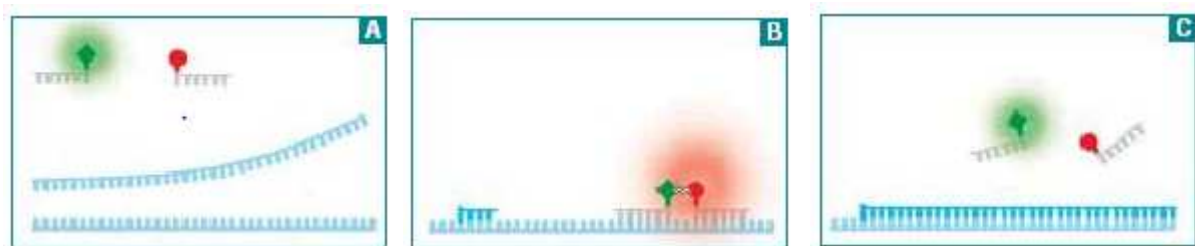


Abbildung 3.4-2: Prinzip der Hybridisierungssonden (aus Roche Diagnostics LightCycler ® 480 (125))

- A: Die Donor-Farbsonde ist an ihrem 3'-Ende mit Fluorescein markiert, die Akzeptor-Farbsonde an ihrem 5'-Ende mit LightCycler®Red. Während der Denaturierungsphase findet keine Hybridisierung statt; daher ist der Abstand zwischen den Farbsonden zu groß als dass sich ein Energietransfer ereignen kann.
- B: Während der Annealing-Phase hybridisieren die Sonden mit ihren Enden nahe beieinander am zu vermehrenden DNA-Abschnitt. Wenn Fluorescein durch LED-Licht angeregt wird, emittiert es grünes Fluoreszenzlicht, das die Energie zum LightCycler®Red überträgt, das dann rotes Fluoreszenzlicht emittiert. Dieses rote Fluoreszenzlicht wird am Ende jedes Annealing-Schritts gemessen, wenn die Intensität der Fluoreszenz am höchsten ist.
- C: Nach der Annealing-Phase wird die Temperatur erhöht und die Sonden werden während der Elongationsphase versetzt. Am Ende dieses Schritts ist das Produkt der PCR ein Doppelstrang und die versetzten Hybridisierungssonden sind wieder zu weit voneinander entfernt, um einen FRET zu ermöglichen.

Zur Überprüfung der Länge und der Reinheit der so gebildeten DNA wurde an den Proben eine Gelelektrophorese durchgeführt. Verwendet wurde hierfür ein Agarosegel, in dem beim Aushärten durch Eintauchen eines Kammes Taschen entstehen, in die die DNA-Proben eingefüllt werden. Nach Anlegen einer elektrischen Spannung an das Agarosegel bewegen sich die DNA-Fragmente, deren Phosphatrückgrat negativ geladen ist, zur Anode. Da unterschiedlich große DNA-Stücke sich unterschiedlich schnell im elektrischen Feld durch

die Lücken im Gel bewegen, erfolgt eine Größenaufftrennung. Über das im Gel enthaltene Ethidiumbromid wird die DNA unter UV-Licht sichtbar gemacht. Zur Bestimmung der DNA-Größe wird ein Größenmarker gleichzeitig der Elektrophorese unterworfen. Ein Beispiel zeigt Abbildung xx; je eine Dreiergruppe von Banden steht für einen SNP; die dichte Bandenfolge am rechten und linken Rand ist der Größenmarker.

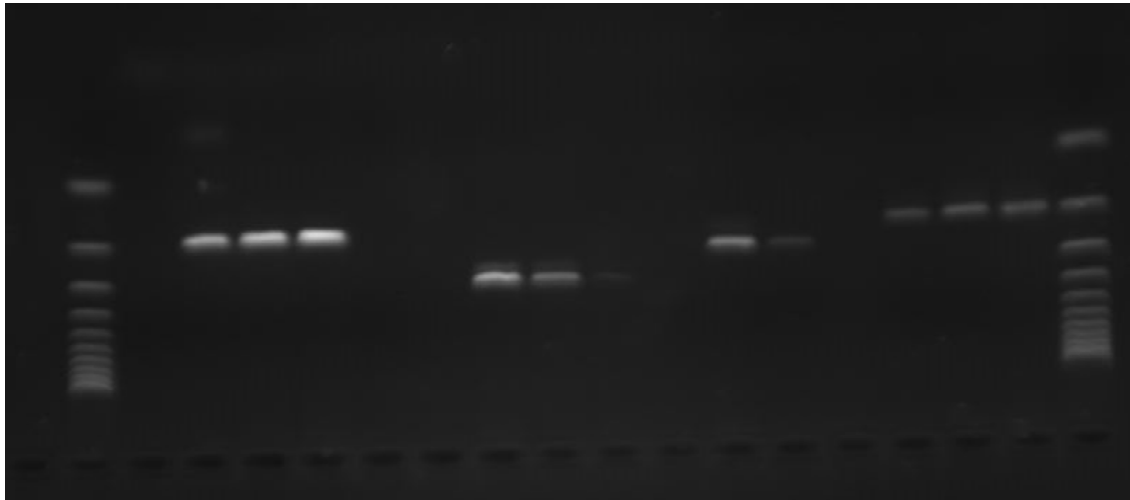


Abbildung 3.4-3: Gelelektrophorese der DNA von 4 der in der vorliegenden Arbeit untersuchten SNPs, aufgenommen unter UV-Licht

Unmittelbar an die PCR schloß sich eine Schmelzkurvenanalyse an, bei der die Produkte konstant erhitzt wurden, während die Fluoreszenz stetig gemessen wurde. Sobald der Schmelzpunkt der Sensoroligonukleotide überschritten wurde, kam es zum Ablösen der Sonden vom DNA-Strang und somit zum Abbruch der Akzeptorfluoreszenz. Bei Vorliegen eines sogenannten „mismatch“, beispielsweise durch eine Basen-Fehlpaarung, ist die Bindung zwischen Sonden und komplementärem DNA-Strang instabiler und daher kommt es zu einer früheren Dissoziation. Der Schmelzpunkt einer Probe, der durch den Abbruch des Fluoreszenzsignals definiert ist, wurde durch das Fluorimeter im LightCycler aufgezeichnet. Da homozygote, mutierte und Wildtyp-Proben sich im Schmelzpunkt und daher auch in den Schmelzkurven unterscheiden, kann anhand der Schmelzpunkte der Genotyp differenziert werden.

Um einen hohen Analysendurchsatz zu erreichen, wurden die zu analysierenden Proben mit Hilfe eines Pipettierroboters (Tecan, Crailsheim) auf 384well-Platten (16 Reihen, 24 Spalten) aufgebracht und dann mit dem LightCycler® genotypisiert.

Abbildung 12 zeigt in einem Snapshot beispielhaft die Ergebnisse, die mit dem LightCycler® bei der Analyse der SNPs nach der Auswertung durch manuelle Bearbeitung der Messdaten erhalten wurden. Auf der rechten oberen Grafik sind die Fluoreszenzkurven dargestellt, die beim Schmelzvorgang der DNA aufgenommen werden; auf der Grafik darunter ihre erste Ableitung, die die Schmelztemperaturen als Peaks zeigt. Durch diese Art der Darstellung ist

es leichter, kleine Unterschiede der Schmelzprofile festzustellen. Die Zuordnung der Schmelzkurven und ihrer ersten Ableitung zu einer der homozygoten oder einer heterozygoten Probe erfolgte manuell durch Einfärben. Die Matrix links oben gibt die Ergebnisse der Genotypisierung der Proben auf der 384well-Platte wieder. Gezeigt wird eines der Analyseergebnisse des SNPs rs3828309 nach erfolgter Bearbeitung.

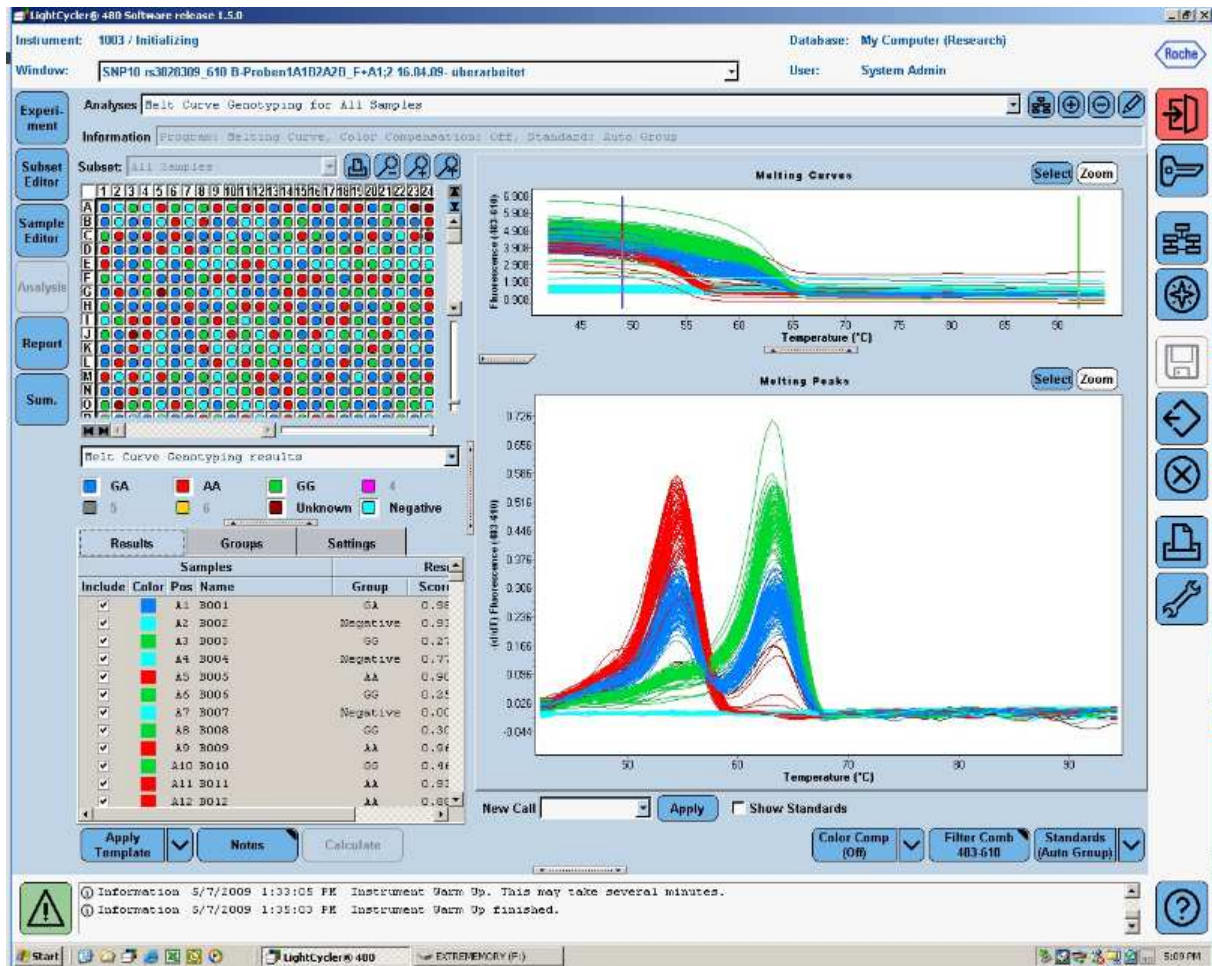


Abbildung 3.4-4: Snapshot einer Analyse des SNPs rs3828309

3.4.5 MALDI-TOF

Neben der Genotypisierung mit nachfolgender Schmelzkurvenanalyse mittels LightCycler 480® wurde für die vorliegende Arbeit zudem das MALDI-TOF MS (*matrix assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry*) der Firma Sequenom (Hamburg, San Diego) verwendet, das eine SNP-Genotypisierung im Hochdurchsatzverfahren ermöglicht. Ein solches Gerät befindet sich seit 2001 im Genomanalysezentrum am GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in Neuherberg bei München.

Die zu untersuchende Probe wird bei der MALDI-Technik mit einem 100-1000fachen Überschuss an 3-HPA (3-Hydroxypicolinsäure) versetzt, wodurch sie ko-kristallisiert, und

schließlich im Hochvakuum des Massenspektrometers einem intensiven Laserpuls von wenigen Nanosekunden Dauer ausgesetzt. Aufgabe der Matrix ist es, die zugeführte Laserenergie zu absorbieren und damit die Ionisierung der Analytmoleküle zu unterstützen. Außerdem soll die Matrix eine photolytische Beschädigung der Analyten verhindern sowie einer Interaktion der Probenmoleküle untereinander entgegen wirken.

Beim Vorgang der Desorption/Ionisation werden hauptsächlich einfach geladene Molekülionen erzeugt, die in die Gasphase übertreten. Diese Ionen werden dann in einem elektrischen Feld auf das gleiche Potential beschleunigt und erreichen nach Verlassen der Ionenquelle eine feldfreie Driftstrecke, das sogenannte Flugrohr, in dem sie abhängig vom Masse-/Ladungsverhältnis (m/z) aufgetrennt werden. Ionen mit hohen m/z -Werten wandern langsam durch das Flugrohr und treffen somit später am Detektor auf als Ionen mit niedrigeren m/z -Werten. Dieses Flugzeitmassenspektrometer, das eine sehr genaue elektronische Messung der Zeit zwischen dem Start der Ionen in der Quelle bis zum Eintreffen im Detektor durchführen muss, nennt man *Time of Flight* (TOF)-Analysator. Die in der Extensionsreaktion erzeugten unterschiedlichen DNA-Fragmente können ihrer Flugzeit entsprechend der Größe nach unterschieden und von einer Software einem spezifischen Genotyp zugeordnet werden (126).

4 Studienkollektiv

Die Studienpopulation des Klinikums Großhadern in München bestand aus insgesamt 3915 Teilnehmern europäischen Ursprungs, davon 1563 Patienten mit Morbus Crohn und 727 mit Colitis ulcerosa, die in der CED-Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Klinikums Großhadern vorstellig geworden waren. Ihnen wurde eine Kontrollgruppe aus 1625 gesunden, nicht-verwandten Personen gegenübergestellt, deren Proben anhand von Blutspenden gewonnen und dankenswerterweise vom Blutspendedienst der Stadt München zur Verfügung gestellt worden waren. Bei diesen sind lediglich das Geschlecht und das Alter bekannt.

4.1 Patienteninterview und Montreal-Klassifikation

Die teilnehmenden Patienten mit chronisch entzündlichen Darmkrankheiten wurden über Inhalt und Ziel der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Für einen Einschluss in die Studie kamen nur Patienten in Betracht, deren Krankheitsbild nach endoskopischen, radiologischen und histopathologischen Gesichtspunkten eindeutig einem Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa zugeordnet werden kann. Patienten mit einer Colitis indeterminata waren somit von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Erhebung der klinischen Daten der Studienpatienten erfolgte anhand der Patientenakten und unter Zuhilfenahme der im Intranet des Klinikums Großhadern befindlichen Befunde. Anhand dieser Daten wurde ein ausführlicher Fragebogen (siehe Kapitel 8.1: Patienten-Fragebogen) ausgefüllt, der Angaben zu Krankheitsbefall, möglichen extraintestinalen Manifestationen und bereits durchlaufenen Operationen und Komplikationen macht. Die genauere Einteilung des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa erfolgte nach der Montreal-Klassifikation (10). Der Morbus Crohn lässt sich dementsprechend unterteilen nach dem Alter bei Erstdiagnose (A1 < 16 Jahre, A2 zwischen 17 und 40 Jahre, A3 > 40 Jahre), dem Befallsmuster (L1 Kolon, L2 Ileokolon, L3 oberer GI-Trakt) und möglichen Komplikationen wie Fisteln, Stenosen oder Strikturen (B1 nicht strikturierend oder penetrierend, B2 strikturierend, B3 penetrierend).

Je nach Krankheitsbefall wird die Colitis ulcerosa ebenso gemäß Montreal-Klassifikation unterteilt in eine ulzerative Proktitis (E1), eine Linksseitenkolitis (E2) oder eine Pankolitis (E3).

Zur Durchführung der genetischen Untersuchungen wurden den Patienten sowie den Spendern der Kontrollgruppe 10 ml Vollblut entnommen, das in nummerierten Monovetten bei - 80 °C eingefroren wurde.

4.2 Untersuchte SNPs

Im Methodik-Teil der Arbeit wurde die Probenvorbereitung für einige SNPs detailliert beschrieben; in analoger Weise erfolgte auch die Präparation der Proben der anderen SNPs. Alle untersuchten SNPs, ihre Allele sowie Lage und Position auf den Chromosomen und die Gen-Zugehörigkeit sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt; die Auswertung der Daten und die Diskussion der Ergebnisse erfolgte in der Reihenfolge der Chromosomen, auf denen die SNPs liegen. In dieser Weise sind sie auch in nachfolgender Tabelle aufgelistet.

Untersuchte SNPs und ihre Lage						
SNP	Allel 1	Allel 2	Chromosom	Lage	Position [Mb]	Gen
rs13294	G	A	1	q21.2	150,51	<i>ECM1</i>
rs2274910	C	T	1	q23	160,88	<i>ITLN1</i>
rs9286879	A	G	1	q25	172,89	<i>FASLG, TNFSF18</i>
rs11584383	T	C	1	q32.1	200,97	<i>KIF21B</i>
rs3828309	C	T	2	q37.1	233,27	<i>ATG16L1</i>
rs4613763	T	C	5	p13.1	40,39	<i>PTGER4</i>
rs11747270	G	A	5	q33.1	150,88	<i>IRGM</i>
rs7746082	G	C	6	q21	105,99	<i>ATG5</i>
rs1456893	A	G	7	p12	50,23	<i>IKZF1</i>
rs1551398	T	C	8	q24.1	125,53	
rs4986790	A	G	9	q33	117,71	<i>TLR4</i>
rs17582416	T	G	10	p11.2	35,00	<i>CUL2/CREM</i>
rs11175593	C	T	12	q12	40,21	<i>LRRK2, MUC19</i>
rs916977	G	A	15	q13	28,27	<i>HERC2</i>
rs2066844	C	T	16	q12.1	50,71	<i>NOD2</i>
rs2066845	C	G	16	q12.1	50,72	<i>NOD2</i>
rs2066847	C	DEL	16	q12.1	50,73	<i>NOD2</i>
rs1736135	C	T	21	q21	15,43	

Tabelle 4.2-1: Untersuchte SNPs, ihre Lage und Position und die zugehörigen Gene

5 Statistische Auswertungen

5.1 Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht beschreibt, dass in einer im Idealfall unendlich großen homogenen Population mit Gleichverteilung der Geschlechter und unter zufälliger Paarung die Verteilung der Genotypen über die Generationen hinweg dieselbe bleibt; evolutionäre Kräfte wie Mutation oder Selektion sind hierbei ausgeschlossen.

Für eine Population mit einem Locus mit zwei Allelen A und B sowie mit p als der relativen Häufigkeit des Allels A und mit q als der relativen Häufigkeit des zu A komplementären Allels B gilt für die relativen Häufigkeiten der drei möglichen Genotypen AA, AB und BB

$$H(AA) = p^2$$

$$H(AB) = 2pq$$

$$H(BB) = q^2 \quad \text{und}$$

$$H(AA) + H(AB) + H(BB) = 1.$$

Für die Summe der relativen Häufigkeiten der beiden Allele gilt

$$p + q = 1 \quad \text{und damit}$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = (p+q)^2 = 1.$$

Zur Untersuchung, ob eine Allel-Verteilung dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht entspricht, berechnet man die zu erwartenden Häufigkeitsfrequenzen und vergleicht diese – beispielsweise über einen χ^2 -Test - mit den beobachteten Werten. Die Signifikanz der Abweichung zwischen beobachteten und erwarteten Werten zeigt der aus χ^2 bestimmte p-Wert, der üblicherweise zu $p = 0,05$ festgelegt wird.

5.2 Kopplungsungleichgewicht

Zwei Genorte sind im Kopplungsgleichgewicht, wenn die Allele zweier genetischer Varianten unabhängig voneinander auftreten. Liegen zwei Marker sehr nahe beieinander auf demselben Chromosom, so können sie gemeinsam als Block vererbt werden; in diesem Fall bezeichnet man die beiden Genorte als vollständig gekoppelt. Tritt allerdings eine Allelkombination häufiger oder weniger häufig auf als man es statistisch aufgrund der einzelnen Allelfrequenzen erwarten würde, dann besteht ein Kopplungsungleichgewicht, bzw. auf Englisch ein *linkage disequilibrium*. Die Abweichung vom Kopplungsgleichgewicht beschreibt die Variable D, die sich aus den relativen Häufigkeiten der Allele berechnen lässt. Mit A und a als Allele am Genort 1 und B und b als Allele am Genort 2 hat man mit p_A , p_a , p_B

und p_b die Einzelwahrscheinlichkeiten dieser Population, mit p_{AB} , p_{Ab} , p_{aB} und p_{ab} ihre gemeinsamen Wahrscheinlichkeiten. Damit ergibt sich $D = p_{AB}p_{ab} - p_{Ab}p_{aB}$. Um eine Variable zu erhalten, die weniger direkt abhängig ist von den einzelnen Allelfrequenzen und damit besser interpretierbar, definiert man $D' = |D|/D_{\max}$ und den von den Allelfrequenzen abhängigen Korrelationskoeffizienten $R^2 = D^2/p_Ap_ap_Bp_b$ (127). Gemäß Definition umfasst D' den Bereich von 0 bis 1, wobei ein höherer Wert eine engere Kopplung anzeigt. Ist $D' = 0$, so besteht keine Kopplung zwischen den Allelen; $D' = 1$ bedeutet, dass mindestens ein erwarteter Genotyp nicht auftritt. Der Korrelationskoeffizient R^2 deckt ebenfalls den Bereich von 0 bis 1 ab; $R^2 = 0$ bedeutet Unabhängigkeit der Allele voneinander, je höher der Wert ist, den R^2 annimmt, desto stärker ist die Kopplung zwischen den SNPs.

5.3 Vererbungsmodelle

Die Auswertung der Patientendaten und der Daten der Kontrollgruppe erfolgte mit Hilfe von vier verschiedenen Vererbungsmodellen, um Indikatoren zu finden, welches Vererbungsmuster bei den einzelnen SNPs das wahrscheinlichste ist. Hierfür finden neben dem genotypischen Modell auch das additive, das dominante und das rezessive Modell Verwendung.

Zur Erläuterung dieser vier Modelle sollen drei Genotypen dienen, z.B. GG, GT und TT, wobei G das Major Allel sei und T das Minor Allel.

Das genotypische Modell beruht auf dem Ansatz, dass alle drei Allelkombinationen unabhängig voneinander gewertet werden; dieses Modell liegt auch dem Fisher-Test zugrunde, mit dem der größte Teil der demografischen Daten und der Daten zum Krankheitsverlauf untersucht wurden. Diese Statistik wurde in der Vergangenheit in unserer Arbeitsgruppe nahezu ausschließlich als Verfahren zur Auswertung der Daten verwendet; die Ergebnisse in dieser Arbeit lassen sich dadurch auch direkt mit früheren Publikationen vergleichen.

Beim additiven Modell werden zwei Kopien des Minor Allels doppelt so stark gewertet wie eine Kopie, also $GG = 0$, $GT = 1$ und $TT = 2$; dominant bedeutet, dass jede Kopie des Minor Allels gleich gewertet wird, d.h. $GG = 0$, $GT = 1$ und auch $TT = 1$. Für das rezessive Modell geht man von der Annahme aus, dass nur zwei Kopien des Minor Allels eine Wirkung zeigen, die Kodierung also $GG = 0$, $GT = 0$ und $TT = 1$ ist.

Um das Ziel der Untersuchungen, eine mögliche Assoziation der SNPs zum Ausbruch und zum Verlauf der Krankheiten, besser abzusichern, wurden die Berechnungen für Subpopulationen mit möglichen Confoundern (Alter und Geschlecht sowie zusätzlich Rauchverhalten) durchgeführt, was einer möglichen Populationsstratifikation vorbeugt.

5.4 Vergleich mit anderen Kohorten

Die in dieser Arbeit zur Auswertung herangezogenen Patienten- und Referenzdaten wurden am Klinikum der Universität München-Großhadern erhoben; sie spiegeln somit im Wesentlichen die süddeutsche Bevölkerung wider. Die genotypischen Daten dieser Kohorte wurden direkt verglichen mit der europäischen Subkohorte der im Rahmen des 1000 Genomes Projektes charakterisierten Personen. Das 1000 *Genomes* Projekt ist eine internationale Kooperation zur Charakterisierung humangenetischer Variationen weltweit (128); hierzu wurden über 2500 Personen aus weltweit 26 verschiedenen Populationen untersucht. Fünf dieser Populationen wurden zusammengefasst zu einer europäischen Gruppe, nämlich 99 Finnen, 91 Briten aus England und Schottland, 107 Spanier, 107 Italiener aus der Toskana und 99 Einwohner von Utah, USA, mit Vorfahren aus Nord- und West-Europa. Insgesamt umfasst diese Gruppe also 503 Personen. Die genotypischen Daten dieser europäischen Probanden wurden herangezogen zum Vergleich mit den Daten der Referenzgruppe dieser Arbeit, den Spendern beim Blutspendedienst München.

Die aus den demografischen Daten dieser Kohorten erhaltenen Ergebnisse wurden für die untersuchten SNPs mit Werten aus der Literatur für andere Kohorten verschiedener ethnischer und geografischer Herkunft verglichen.

5.5 Auswertung der phänotypischen Daten

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den phänotypischen Befunden und den genotypischen Daten wurden die von den Patienten erfragten und aus den Klinikunterlagen selektierten phänotypischen Daten statistisch ausgewertet. Erhoben wurden Alter bei Erstdiagnose, Lokalisierung und bei Morbus Crohn auch sein Verhalten, Operationen und Komplikationen des langfristigen Krankheitsverlaufs, Gabe von Immunsuppressiva sowie das Rauchverhalten der Patienten. Diese Daten wurden mit dem Fisher-Test ausgewertet; dieses Vorgehen gelangte auch in früheren Arbeiten unseres Arbeitskreises zur Anwendung; damit bleiben die Ergebnisse innerhalb der Arbeitsgruppe miteinander vergleichbar. Zusätzlich wurden für phänotypische Parameter logistische und multinomiale Regressionen durchgeführt, nämlich im Falle von Colitis ulcerosa für Abszesse, Operationen, extraintestinale Manifestation der Krankheit, Gabe von Immunsuppressiva und Familienanamnese sowie bei Morbus Crohn noch zusätzlich für Fisteln und Stenosen. Als Kovarianten wurden Alter bei Erstdiagnose, Rauchverhalten und Gabe von Immunsuppressiva verwendet sowie in einer weiteren Rechnung auch noch das Alter. Diese Regressionsrechnungen wurden für die oben beschriebenen vier Vererbungsmodelle durchgeführt. Signifikante Assoziationen der SNPs zur Krankheit bezüglich dieser Parameter

traten bei den Regressionsrechnungen nur in einigen Fällen auf, so dass auf die Zusammenstellung aller Daten verzichtet wurde; es werden nur die statistisch relevanten Werte im Text aufgeführt. Die Tabellen mit den Ergebnissen des Fisher-Tests sind für beide Krankheiten am Ende der Arbeit zusammengefasst; relevante Ergebnisse werden im laufenden Text erläutert.

5.6 Auswertungsablauf für die SNPs

Für jeden SNP werden zuerst seine Lage und Position auf dem entsprechenden Chromosom beschrieben; die anschließende Tabelle und das Diagramm zeigen die genotypischen Daten und die Allelfrequenzen der Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich zu den Daten der europäischen Population des 1000 *Genomes* Projekts (129), in den Grafiken und Tabellen als „Literatur“ bezeichnet. Die darauffolgende Tabelle zeigt für die zur Berechnung der Allelverhältnisse herangezogenen Personen die Geschlechts- und Altersverteilung; sie enthält alle bezüglich dieses SNPs genotypisierten Personen. Daran schließt sich eine Tabelle an, in der die p-Werte der Assoziation dieses SNPs zu Morbus Crohn bzw. zur Colitis ulcerosa aufgelistet sind, die sich aus den verschiedenen Vererbungsmodellen und berücksichtigten Kovariablen ergaben.

Signifikante Assoziationen eines SNPs zu phänotypischen Parametern aus dem Krankheitsverlauf, berechnet mit Fisher-Test bzw. über Regressionen mit verschiedenen Kovariablen und Vererbungsmodellen, sind im Anschluss daran zusammengestellt.

Zu den Tabellen und den beschriebenen Werten ist generell anzumerken, dass die aufgelisteten p-Werte unkorrigiert sind. p-Werte < 0,05 sind kursiv und fett gedruckt; Werte, die nach Bonferroni-Korrektur für multiple Testung noch signifikant sind ($p < 7 \cdot 10^{-4}$), sind mit Fettdruck gekennzeichnet. Zum leichteren Erkennen innerhalb der Tabellen sind die signifikanten Werte in wissenschaftlicher Exponentialschreibweise dargestellt.

6 Ergebnisse

6.1 Morbus Crohn

6.1.1 Kopplungsungleichgewicht

Von den 18 SNPs, die im Rahmen dieser Arbeit näher betrachtet wurden, liegen nicht alle auf verschiedenen Chromosomen (siehe Tabelle 11: Untersuchte SNPs, ihre Lage und Position und die zugehörigen Gene); daher ist zu überprüfen, inwieweit die SNPs sich im Kopplungsungleichgewicht befinden.

Im Einzelnen liegen 4 SNPs auf Chromosom 1, 2 auf Chromosom 5 und 3 auf Chromosom 16; D' und R^2 zeigen die folgenden Tabellen; die Werte für D' stehen jeweils in der rechten oberen Hälfte der Tabelle, die für R^2 in der linken unteren.

Die Berechnung der tabellierten Ergebnisse erfolgt mit den Referenzdaten des 1000 Genomes Projekts.

		D'			
		rs13294	rs2274910	rs9286879	rs11584383
R^2	rs13294		0,01	0,0596	0,0139
	rs2274910	0,0001		0,1	0,0758
	rs9286879	0,0018	0,0064		0,0172
	rs11584383	0,0001	0,0012	0,0002	

Tabelle 6.1-1: D' - und R^2 -Werte des Kopplungsungleichgewichts für Chromosom 1

		D'	
		rs4613763	rs11747270
R^2	rs4613763		0,0177
	rs11747270	0,0002	

Tabelle 6.1-2: D' - und R^2 -Werte des Kopplungsungleichgewichts für Chromosom 5

		D'		
		rs2260844	rs2260845	rs2260847
R ²	rs2260844		1	1
	rs2260845	0,0005		1
	rs2260847	0,0008	0,0001	

Tabelle 6.1-3: D'- und R²-Werte des Kopplungsungleichgewichts für Chromosom 16

D' = 1 erklärt sich dadurch, dass bei den SNPs rs2066845 und rs2066847 jeweils der Genotyp CC = 0 ist. Die gemeinsam auf einem Chromosom liegenden SNPs sind also nicht gekoppelt, vererben sich demnach unabhängig.

6.1.2 Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

Für die Morbus Crohn Patienten und für die Kontrollgruppe wird für die 18 SNPs berechnet, ob sich diese Populationen sich im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht befinden; die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Hardy-Weinberg-Gleichgewicht			
Chromosom	SNP	p-Wert (Morbus Crohn)	p-Wert (Kontrolle)
1	rs13294	0,7133	1,48E-02
1	rs2274910	0,3087	0,1106
1	rs9286879	0,2110	0,3118
1	rs11584383	0,4819	0,3853
2	rs3828309	0,6394	0,5016
5	rs11747270	0,8936	1,17E-02
5	rs4613763	6,75E-03	0,0664
6	rs7746082	1,61E-03	0,0483
7	rs1456893	0,7441	0,0939
8	rs1551398	0,7651	0,4829
9	rs4986790	0,2495	0,5489
10	rs17582416	0,7375	0,0805
12	rs11175593	0,3589	0,4037
15	rs916977	0,1232	0,5959
16	rs2066844	3,57E-03	0,9244
16	rs2066845	1,15E-05	0,3319
16	rs2066847	0,0000	0,0000
21	rs1736135	0,5050	0,5564

Tabelle 6.1-4: Hardy-Weinberg-Gleichgewicht für Morbus-Crohn-Patienten und für die Kontrollgruppe

Bei der Kontrollgruppe treten – vor Korrektur für multiples Testen – bei drei SNPs Abweichungen auf, die sich bei zweien nach Korrektur als nicht signifikant erweisen; nur rs2066847 zeigt eine signifikante Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Für die Gruppe der Morbus Crohn Patienten weichen die SNPs rs2066845 und rs2066847 signifikant vom Gleichgewicht ab.

6.1.3 Genotypische SNP-Daten für Morbus Crohn

Die p-Werte sowie Odds Ratio mit 95 % Konfidenzintervall werden mit dem Fisher-Test aus der Allelverteilung berechnet; sie sind für die Morbus Crohn Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe in Tabelle 6.1-5 aufgelistet und in Abbildung 13 grafisch dargestellt. Die Berechnungen werden jeweils für das Minor Allel des entsprechenden SNPrs durchgeführt.

Minor Allele Frequency (MAF) für Morbus Crohn							
SNP	Minor Allel	Patienten				Kontrollgruppe	
		Anzahl	MAF	p-Wert	OR (95 % CI)	Anzahl	MAF
rs13294	A	1002	0,412	0,328	1,069 (0,94 - 1,22)	838	0,396
rs2274910	T	1010	0,3	0,414	1,060 (0,92 - 1,22)	900	0,288
rs9286879	G	1033	0,246	9,21E-03	1,225 (1,05 - 1,42)	906	0,21
rs11584383	C	1022	0,245	2,68E-03	0,802 (0,69 - 0,93)	902	0,288
rs3828309	T	1014	0,415	1,70E-05	0,754 (0,66 - 0,86)	899	0,484
rs4613763	C	1018	0,168	0,011	1,258 (1,05 - 1,50)	905	0,139
rs11747270	G	1004	0,107	8,14E-03	1,354 (1,08 - 1,70)	846	0,081
rs7746082	C	877	0,315	0,74	1,025 (0,89 - 1,18)	834	0,309
rs1456893	G	1007	0,246	0,011	0,829 (0,72 - 0,96)	904	0,283
rs1551398	C	1022	0,331	0,143	0,905 (0,79 - 1,03)	902	0,354
rs4986790	G	1009	0,053	0,571	0,923 (0,70 - 1,22)	909	0,057
rs17582416	G	977	0,395	0,017	1,176 (1,03 - 1,34)	902	0,357
rs11175593	T	1021	0,028	0,921	1,037 (0,70 - 1,53)	909	0,027
rs916977	A	977	0,17	0,015	1,246 (1,04 - 1,49)	907	0,141
rs2066844	T	968	0,081	6,66E-05	1,721 (1,31 - 2,25)	908	0,048
rs2066845	C	997	0,045	1,69E-04	2,080 (1,41 - 3,08)	810	0,022
rs2066847	C	996	0,163	1,41E-24	3,068 (2,44 - 3,85)	907	0,06
rs1736135	C	993	0,391	4,52E-03	0,828 (0,73 - 0,94)	903	0,437

Tabelle 6.1-5: Minor Allele Frequency (MAF), p-Werte und Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen für Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe

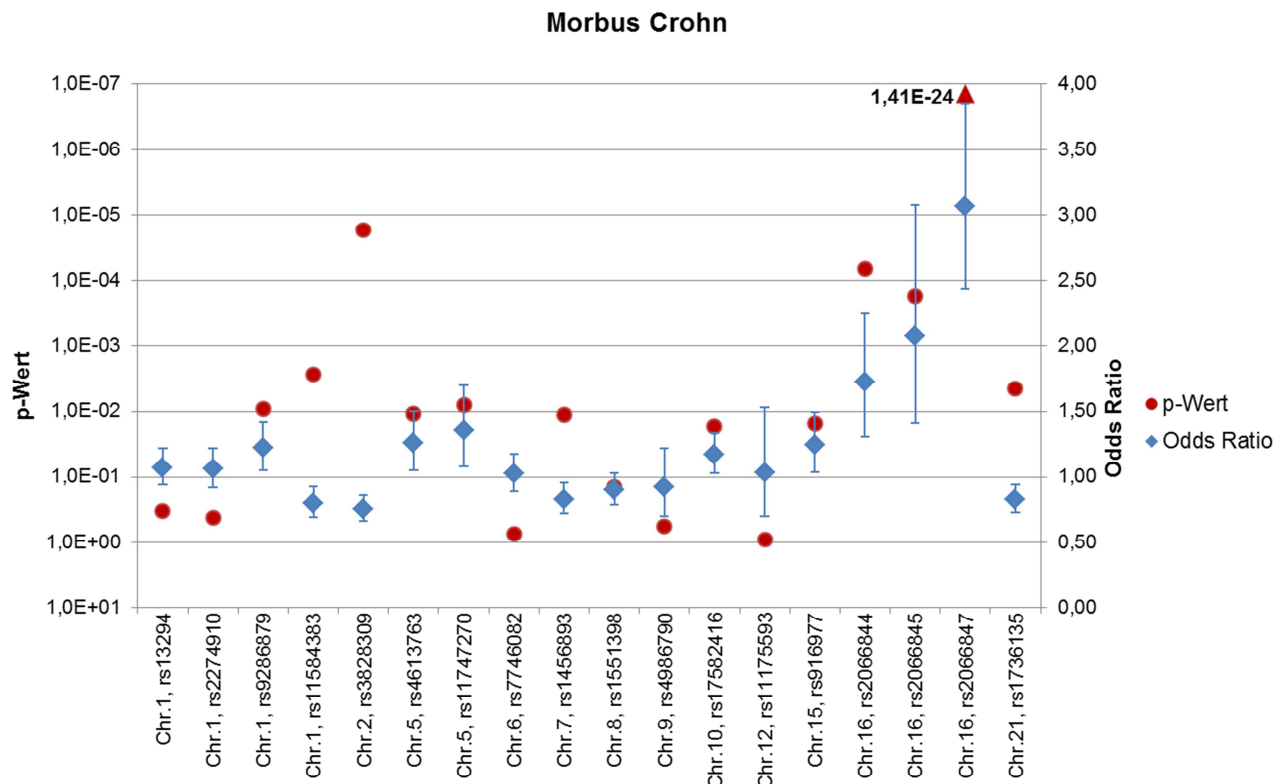


Abbildung 6.1-1: p-Werte und Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen der Minor Allele für Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe

Die p-Werte der SNPs rs3828309, rs2066844, rs2066845 und rs2066847 weisen auf eine starke Assoziation dieser SNPs mit Morbus Crohn hin, für die SNPs rs9286879, rs11584383, rs11747270 und rs1736135 ist die Assoziation auf Grund der p-Werte weniger stark; die Assoziation dieser 8 SNPs mit der Krankheit zeigen auch die Odds Ratios, die einschließlich Konfidenzintervall entweder komplett > 1 oder < 1 sind.

6.1.4 Demografische Daten und Krankheitsverläufe

6.1.4.1 Daten für den SNP rs13294

Der SNP rs13294 liegt im Chromosom 1 auf q21.1 auf der Position 150,5 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *ECM1*; mit einem p-Wert von 0,328 und einer Odds Ratio von 1,069 (95 % Konfidenzintervall 0,94 - 1,22) zeigt er keine Assoziation zu Morbus Crohn.

rs13294: Morbus Crohn							
rs13294	Personen	Genotypen			Allele		
		1. GG	2. GA	3. AA	Allele	G	A
Literatur							
Anzahl	503	199	223	81	1006	621	385
Anteil	1,000	0,396	0,443	0,161	1,000	0,617	0,383
Kontrolle							
Anzahl	838	323	367	148	1676	1013	663
Anteil	1,000	0,385	0,438	0,177	1,000	0,604	0,396
Morbus Crohn							
Anzahl	1002	344	491	167	2004	1179	825
Anteil	1,000	0,343	0,490	0,167	1,000	0,588	0,412
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	2,94E-02	0,682	0,208	0,064			
OR	0,796	0,944	1,190	0,834			
CI (95 %)	0,65-0,98	0,71-1,25	0,91-1,55	0,69-1,01			

Tabelle 6.1-6: Genotypen und Allele von rs13294 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

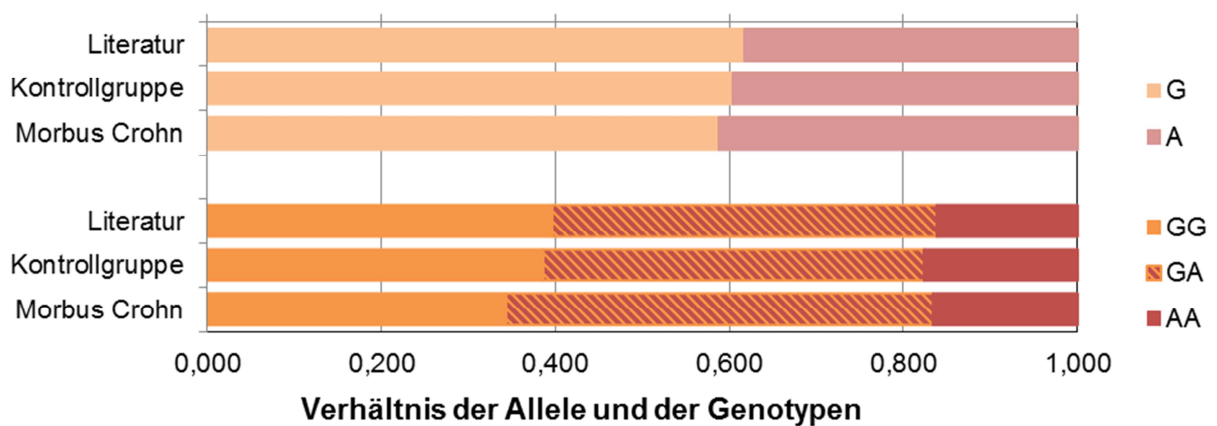


Abbildung 6.1-2: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs13294 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs13294

rs13294: Morbus Crohn		
rs13294	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	1002	838
männlich	467	529
Anteil	46,6 %	63,1 %
Alter		
Anzahl	1002	606
männlich	467	390
Anteil	46,6 %	64,4 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert ± s	46,4±13,0	49,6±10,2
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.1-7: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs13294

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs13294: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	1002	1002	725
Kontrollgruppe	838	606	496
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,07597	1,80E-02	4,71E-03
additiv	0,32958	0,18613	0,12012
dominant	0,06130	1,66E-02	5,47E-03
rezessiv	0,57283	0,56386	0,52539

Tabelle 6.1-8: Assoziation des SNPs rs13294 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die Berechnung des p-Wertes aus der Allelfrequenz von Patienten und Kontrollgruppe zeigt keine Assoziation des SNPs zu Morbus Crohn, Berücksichtigung der Kovariablen Alter, Geschlecht und Rauchverhalten weist beim genotypischen und beim dominanten Vererbungsmodell auf eine leichte Assoziation hin.

Die Analyse der Daten zum Krankheitsverlauf zeigt im Fisher-Test vor der Korrektur für multiples Testen mit p-Werten von 2E-02 bis 2E-03 eine Signifikanz bezüglich der Familienanamnese; die Ergebnisse der multinomialen logistischen Regression für Phänotypen, die statistisch signifikante Werte zeigen, sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

rs13294: Morbus Crohn			
Kovariablen	Alter bei Erstdiagnose, Rauchverhalten, Immunsuppressiva		Alter bei Erstdiagnose, Rauchverhalten, Immunsuppressiva, Alter
Phänotyp	Abszess		Abszess
Modell	p-Wert		p-Wert
genotypisch	1,30E-02		1,54E-02
additiv			4,04E-02
dominant	3,53E-02		1,94E-02
rezessiv			
Phänotyp	Familienanamnese		Familienanamnese
Modell	p-Wert		p-Wert
genotypisch			
additiv	5,18E-03		6,88E-03
dominant	3,00E-02		4,31E-02
rezessiv	1,81E-02		1,72E-02

Tabelle 6.1-9: Assoziation des SNPs rs13294 zu Phänotypen des Krankheitsverlaufs von Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Neben der Familienanamnese zeigt das Auftreten von Abszessen vor der Korrektur für multiples Testen ein signifikantes Verhalten, insbesondere beim genotypischen und beim dominanten Vererbungsmodell.

6.1.4.2 Daten für den SNP rs2274910

Der SNP rs2274910 liegt im Chromosom 1 auf q23 auf der Position 160,88 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *ITLN1*; mit einem p-Wert von 0,414 und einer Odds Ratio von 1,060 (95 % Konfidenzintervall 0,92 - 1,22) zeigt er keine Assoziation zu Morbus Crohn.

rs2274910: Morbus Crohn							
rs2274910	Personen	Genotypen			Allele		
		1. CC	2. CT	3. TT	Allele	C	T
Literatur							
Anzahl	503	217	248	38	1006	682	324
Anteil	1,000	0,431	0,493	0,076	1,000	0,678	0,322
Kontrolle							
Anzahl	900	446	389	65	1800	1281	519
Anteil	1,000	0,496	0,432	0,072	1,000	0,712	0,288
Morbus Crohn							
Anzahl	1010	501	411	98	2020	1413	607
Anteil	1,000	0,496	0,407	0,097	1,000	0,700	0,300
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,532	0,090	4,76E-02	1,000			
OR	1,060	0,745	0,701	1,000			
CI (95 %)	0,88-1,29	0,52-1,06	0,49-1,00	0,83-1,20			

Tabelle 6.1-10: Genotypen und Allele von rs2274910 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

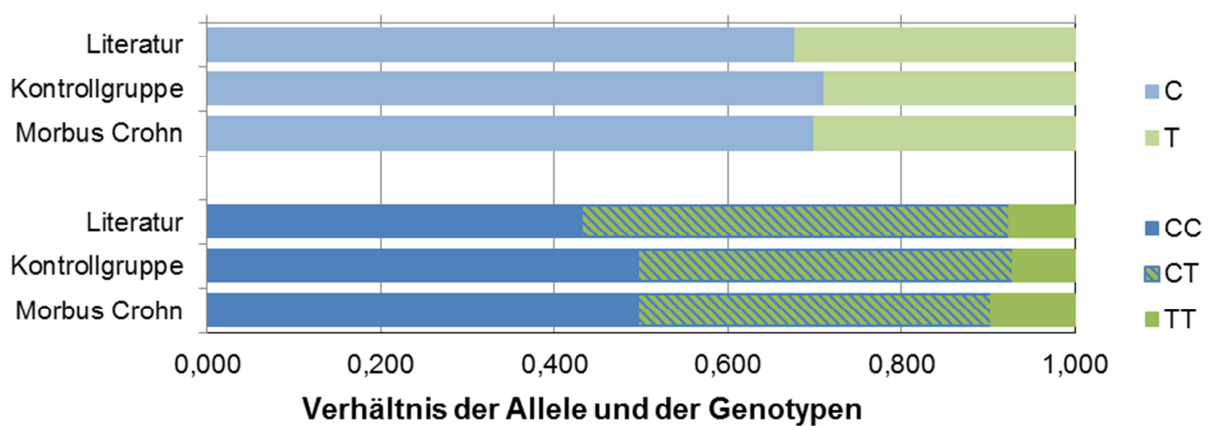


Abbildung 6.1-3: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2274910 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs2274910

rs2274910: Morbus Crohn		
rs2274910	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	1010	900
männlich	477	568
Anteil	47,2 %	63,1 %
Alter		
Anzahl	1010	669
männlich	477	430
Anteil	47,2 %	64,3 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,5 \pm 13,1	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.1-11: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs2274910

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs2274910: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	1010	1010	735
Kontrollgruppe	900	669	563
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,12307	0,18324	0,14653
additiv	0,40886	0,31178	0,22700
dominant	0,98315	0,76704	0,63618
rezessiv	0,05352	0,07240	0,05221

Tabelle 6.1-12: Assoziation des SNPs rs2274910 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Wie schon die Berechnungen aus den Allelfrequenzen liefern auch die Ergebnisse bei Berücksichtigung von Kovariablen und Vererbungsmodellen keinen Hinweis auf eine Assoziation dieses SNPs mit Morbus Crohn; auch Jung et al. (130) können mit einem p-Wert von 0,19 eine Assoziation für ihre französische Kohorte nicht feststellen. Jedoch finden Barrett et al. (72) mit p-Werten von 3,50E-07 (bei Scan) bzw. 1,46E-09 (aus Kombination von Scan und Replikation) eine Assoziation für die von ihnen untersuchte Kohorte aus US-Kanadiern, Franko-Belgiern und Briten, ebenso stellen Durães et al. (131) für ihre Kohorte aus portugiesischen Patienten mit einem p-Wert von 4,9E-06 eine deutliche Assoziation fest; beide finden das Allel C als Risk-Allel. Bei den portugiesischen Kohorte ist der Anteil der mit dem Risk-Allel homozygoten Patienten mit 62,6 % deutlich höher als bei unseren Patienten mit 49,6 %, während die andere homozygote Gruppe vergleichbar ist (7,3 % gegen 7,2 %); bei den Kontrollgruppen sind die Zahlen für die bezüglich des Risk-Allels homozygote Gruppen mit 47,1 % und 49,6 % vergleichbar.

Bei diesem SNP lässt sich also ein starker geografischer Einfluss auf die Patientenkohorten vermuten.

Bezüglich des Krankheitsverlaufs zeigt sich für das additive Vererbungsmodell mit den Kovarianten Alter bei Erstdiagnose, Rauchverhalten, Immunsuppressiva und Lebensalter unkorrigiert mit einem p-Wert von $4,49E-02$ eine leichte Signifikanz für Stenosenbildung.

6.1.4.3 Daten für den SNP rs9286879

Der SNP rs9286879 liegt im Chromosom 1 auf q25 auf der Position 172,89 Mb (129); er lässt sich den Genen *FASLG* und *TNFSF18* zuordnen; mit einem p-Wert von $9,21 \cdot 10^{-3}$ und einer Odds Ratio von 1,225 (95 % Konfidenzintervall 1,05 - 1,42) zeigt er eine leichte Assoziation zu Morbus Crohn.

rs9286879: Morbus Crohn							
rs9286879	Personen	Genotypen			Allele		
		1. AA	2. GA	3. GG	Allele	A	G
Literatur							
Anzahl	503	295	180	28	1006	770	236
Anteil	1,000	0,586	0,358	0,056	1,000	0,765	0,235
Kontrolle							
Anzahl	906	560	311	35	1812	1431	381
Anteil	1,000	0,618	0,343	0,039	1,000	0,790	0,210
Morbus Crohn							
Anzahl	1033	580	398	55	2066	1558	508
Anteil	1,000	0,561	0,385	0,053	1,000	0,754	0,246
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	3,11E-02	0,063	0,429	1,25E-02			
OR	0,809	0,659	0,815	0,791			
CI (95 %)	0,67-0,98	0,41-1,04	0,50-1,30	0,66-0,95			

Tabelle 6.1-13: Genotypen und Allele von rs9286879 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

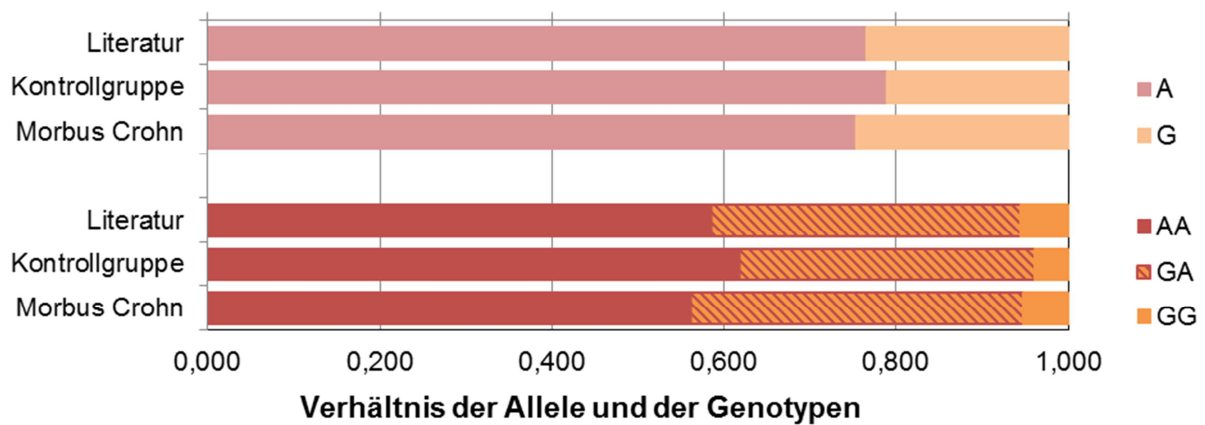


Abbildung 6.1-4: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs9286879 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs9286879

rs9286879: Morbus Crohn		
rs9286879	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	1033	906
männlich	485	572
Anteil	47,0 %	63,1 %
Alter		
Anzahl	1033	678
männlich	485	437
Anteil	47,0 %	64,5 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,5 \pm 13,0	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.1-14: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs9286879

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs9286879: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	1033	1033	751
Kontrollgruppe	906	678	569
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	2,72E-02	3,30E-02	3,07E-02
additiv	7,46E-03	1,10E-02	9,06E-03
dominant	1,15E-02	1,00E-02	1,05E-02
rezessiv	0,12857	0,28635	0,19414

Tabelle 6.1-15: Assoziation des SNPs rs9286879 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die Tendenz einer Suszeptibilität des SNPs rs9286879 zu Morbus Crohn, abgeleitet aus den Daten der Allelfrequenzen, wird bei der Berücksichtigung von Kovariablen bestätigt, insbesondere bei genotypischem bzw. additivem Vererbungsmodell.

Auch Barrett et al. (72) sowie Jung et al. (130) finden mit p-Werten von $4,02E-07$ bzw. von $2,1E-02$ für ihre jeweiligen Patientenkohorten eine Assoziation dieses SNPs zu Morbus Crohn mit dem Minor Allel G als Risk-Allel.

Bei den Daten zum Krankheitsverlauf zeigt der Fisher-Test vor der Bonferroni-Korrektur eine leichte Signifikanz bezüglich der Lokalisierung des Morbus Crohn im terminalen Ileum (L1 nach Montreal-Klassifikation); Regressionsrechnungen mit verschiedenen Kovariablen zeigen dieses Ergebnis nicht.

6.1.4.4 Daten für den SNP rs11584383

Der SNP rs11584383 liegt im Chromosom 1 auf q32.1 auf der Position 200,97 Mb (129); er ist dem Gen *KIF21B* zugeordnet; mit einem p-Wert von $2,68 \cdot 10^{-3}$ und einer Odds Ratio von 0,802 (95 % Konfidenzintervall 0,69 - 0,93) zeigt er eine leichte Assoziation zu Morbus Crohn.

rs11584383: Morbus Crohn							
rs11584383	Personen	Genotypen			Allele		
		1. TT	2. CT	3. CC	Allele	T	C
Literatur							
Anzahl	503	245	217	41	1006	707	299
Anteil	1,000	0,487	0,431	0,082	1,000	0,703	0,297
Kontrolle							
Anzahl	902	463	359	80	1804	1285	519
Anteil	1,000	0,513	0,398	0,089	1,000	0,712	0,288
Morbus Crohn							
Anzahl	1022	579	386	57	2044	1544	500
Anteil	1,000	0,567	0,378	0,056	1,000	0,755	0,245
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2 + 3)			
p-Wert	0,124	2,540E-03	3,230E-02	1,950E-02			
OR	1,160	1,750	1,510	1,240			
CI (95 %)	0,96-1,41	1,20-2,57	1,00-2,23	1,00-1,49			

Tabelle 6.1-16: Genotypen und Allele von rs11584383 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

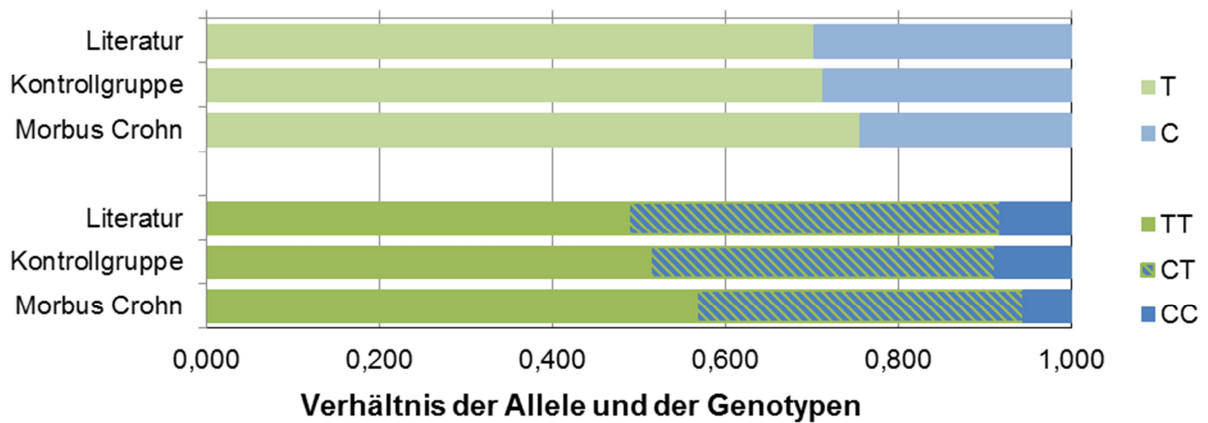


Abbildung 6.1-5: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs11584383 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs11584383

rs11584383: Morbus Crohn		
rs11584383	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	1022	902
männlich	480	569
Anteil	47,0 %	63,1 %
Alter		
Anzahl	1022	672
männlich	480	432
Anteil	47,0 %	64,3 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,0	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.1-17: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs11584383

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs11584383: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	1022	1022	745
Kontrollgruppe	902	672	564
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	5,77E-03	1,22E-02	0,16428
additiv	2,63E-03	8,02E-03	0,05804
dominant	1,94E-02	0,05668	0,07758
rezessiv	5,46E-03	6,03E-03	0,22373

Tabelle 6.1-18: Assoziation des SNPs rs11584383 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die aus den Allelfrequenzen erhaltene leichte Suszeptibilität des SNPs rs11584383 wird auch durch das genotypische, das additive und auch das rezessive Modell bestätigt; das Risk Allel ist T. Barrett et al. (72) finden mit $p = 6,82E-07$ bei Scan für ihre Kohorte eine deutliche Suszeptibilität, während Jung et al. (130) für ihre französische Patientengruppe mit $p = 0,55$ keinen Zusammenhang sehen.

Für die phänotypischen Daten liefern Regressionsrechnungen mit drei und mit vier Kovariablen lediglich für das dominante Vererbungsmodell mit p-Werten von $3,25E-02$ bzw. $3,42E-02$ signifikante Werte für das Auftreten von Fisteln; der einfache Fisher-Test sowie die anderen verwendeten Vererbungsmodelle zeigen diesen Befund nicht.

6.1.4.5 Daten für den SNP rs3828309

Der SNP rs3828309 liegt im Chromosom 2 auf q37.1 auf der Position 233,27 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *ATG16L1*; mit einem p-Wert von $1,70 \cdot 10^{-5}$ und einer Odds Ratio von 0,754 (95 % Konfidenzintervall 0,66 - 0,86) zeigt er eine deutliche Assoziation zu Morbus Crohn.

rs3828309: Morbus Crohn							
rs3828309	Personen	Genotypen			Allele		
		1. CC	2. CT	3. TT	Allele	C	T
Literatur							
Anzahl	503	141	258	104	1006	540	466
Anteil	1,000	0,280	0,513	0,207	1,000	0,537	0,463
Kontrolle							
Anzahl	899	244	439	216	1798	927	871
Anteil	1,000	0,271	0,488	0,240	1,000	0,516	0,484
Morbus Crohn							
Anzahl	1014	351	485	178	2028	1187	841
Anteil	1,000	0,346	0,478	0,176	1,000	0,585	0,415
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	1,31E-02	2,27E-05	1,61E-02	4,42E-04			
OR	1,300	1,740	1,340	1,420			
CI (95 %)	1,10-1,61	1,30-2,28	1,10-1,71	1,20-1,74			

Tabelle 6.1-19: Genotypen und Allele von rs3828309 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

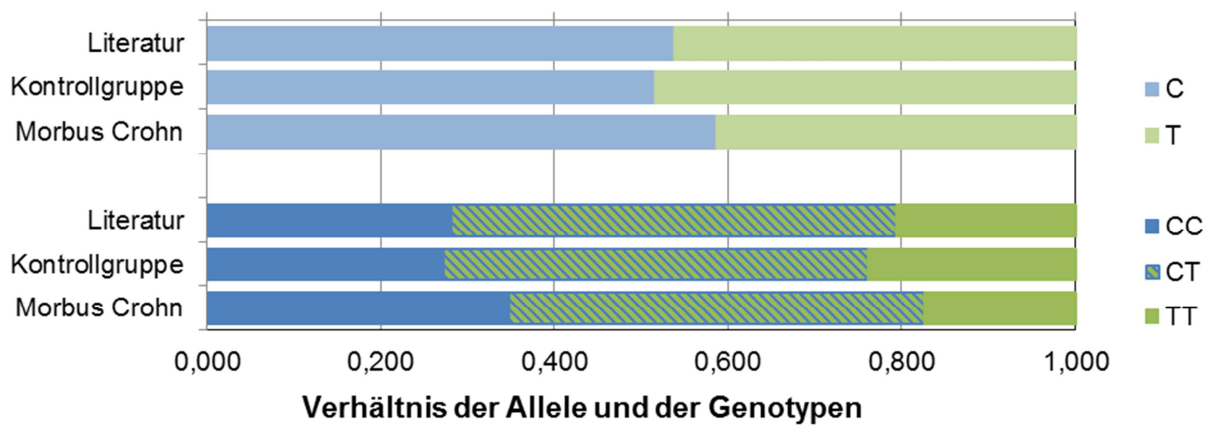


Abbildung 6.1-6: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs3828309 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs3828309

rs3828309: Morbus Crohn		
rs3828309	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	1014	899
männlich	473	567
Anteil	46,6 %	63,1 %
Alter		
Anzahl	1014	673
männlich	473	432
Anteil	46,6 %	64,2 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,0	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.1-20: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs3828309

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs3828309: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	1014	1014	734
Kontrollgruppe	899	673	561
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	1,01E-04	3,19E-04	1,65E-02
additiv	1,99E-05	6,74E-05	6,28E-03
dominant	4,35E-04	1,44E-03	5,98E-03
rezessiv	4,97E-04	7,72E-04	0,09042

Tabelle 6.1-21: Assoziation des SNPs rs 3928309 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Der aus der statistischen Berechnung über die Allelfrequenzen gezeigte Zusammenhang des SNPs rs3828309, der von den Rechnungen mit verschiedenen Vererbungsmodellen ebenso aufgezeigt wird, wird bei Verwendung des Rauchverhaltens als zusätzlicher Kovariable deutlich abgeschwächt. Hier ist C als Major Allel das Risk Allel, während das Minor Allel T als Protective Allel wirkt. Anzumerken ist jedoch, dass bei unserer Kontrollgruppe ebenso wie bei den entsprechenden Literaturwerten die beiden Allele nahezu die gleiche Häufigkeit aufweisen. Bei den statistischen Berechnungen der Daten von Patienten mit bekannter Krankheitsgeschichte (siehe Anhang Tabelle 8.2-5) zeigt sich das Allel C deutlich als Risk Allel, insbesondere beim Vergleich der homozygoten Patientengruppen mit einem p-Wert von $3,13 \times 10^{-5}$.

Barrett et al. (72) sehen mit einem p-Wert von $1,13 \times 10^{-20}$ bei Scan für ihre Kohorte eine sehr hohe Assoziation ebenso wie Waterman et al. (132) mit $p = 5,38 \times 10^{-9}$ für ihre kanadische Patientengruppe.

Im Krankheitsverlauf zeigen sich bei diesem SNP deutliche Auffälligkeiten bezüglich Lokalisierung der Krankheit und auch bei ihrem Verhalten. Der Befall des Kolon (L2) ist bei Homozygotie von C signifikant stärker ($p = 9,49 \times 10^{-3}$) als bei heterozygoten Patienten, ebenso im Vergleich von Homozygotie bezüglich C mit heterozygoten und mit dem Allel T homozygoten Patienten. Bezüglich des Befalls des Ileokolons (L3) und des oberen GI-Traktes (L1 + L3) wirkt Homozygotie bezüglich des Allels C schützend im Vergleich zu Heterozygotie, sichtbar in p-Werten von $1,07 \times 10^{-2}$ und $3,83 \times 10^{-3}$.

6.1.4.6 Daten für den SNP rs4613763

Der SNP rs4613763 liegt im Chromosom 5 auf p13.1 auf der Position 40,39 Mb (129); er ist dem Gen *PTGER4* zugeordnet; mit einem p-Wert von 0,011 und einer Odds Ratio von 1,258 (95 % Konfidenzintervall 1,05 - 1,50) zeigt er keine Assoziation zu Morbus Crohn.

rs4613763: Morbus Crohn							
rs4613763	Personen	Genotypen			Allele		
		1. TT	2. CT	3. CC	Allele	T	C
Literatur							
Anzahl	503	379	113	11	1006	871	135
Anteil	1,000	0,753	0,225	0,022	1,000	0,866	0,134
Kontrolle							
Anzahl	905	678	203	24	1810	1559	251
Anteil	1,000	0,749	0,224	0,027	1,000	0,861	0,139
Morbus Crohn							
Anzahl	1018	716	261	41	2036	1693	343
Anteil	1,000	0,703	0,256	0,040	1,000	0,832	0,168
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,068	0,075	0,349	0,028			
OR	0,821	0,618	0,753	0,794			
CI (95 %)	0,66-1,02	0,35-1,06	0,42-1,32	0,65-0,98			

Tabelle 6.1-22: Genotypen und Allele von rs4613763 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

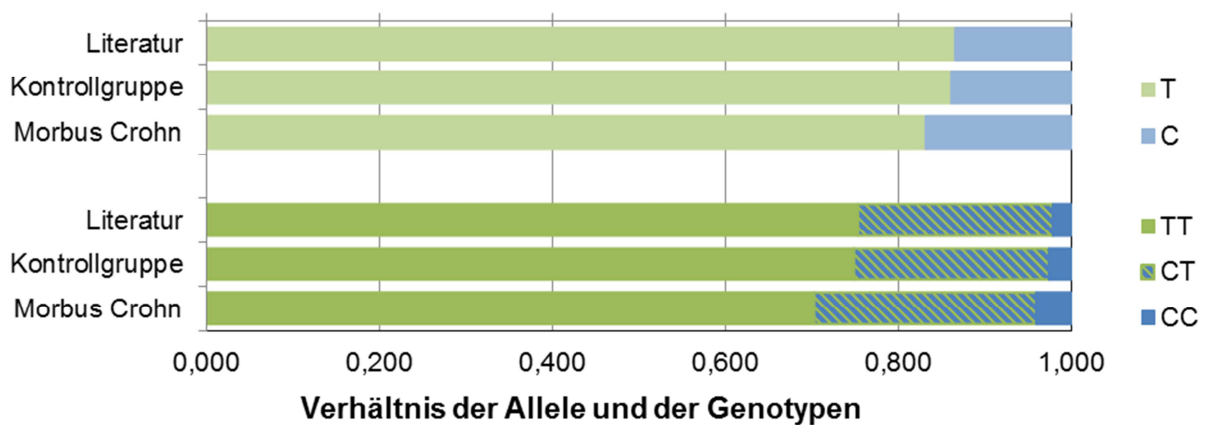


Abbildung 6.1-7: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs4613763 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs4613763

rs4613763: Morbus Crohn		
rs4613763	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	1018	905
männlich	476	570
Anteil	46,8 %	63,0 %
Alter		
Anzahl	1018	673
männlich	476	431
Anteil	46,8 %	64,0 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,1	49,7 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.1-23: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs4613763

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs4613763: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	1018	1018	739
Kontrollgruppe	905	673	561
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	4,60E-02	1,16E-02	3,93E-02
additiv	1,41E-02	4,62E-03	2,60E-02
dominant	2,48E-02	3,09E-03	1,23E-02
rezessiv	0,09805	0,28937	0,67289

Tabelle 6.1-24: Assoziation des SNPs rs4613763 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die p-Werte bei verschiedenen Vererbungsmodellen – außer beim rezessiven - zeigen unkorrigiert eine Assoziation zur Krankheit, die nach Korrektur für multiples Testen teilweise verschwindet. Barrett et al. (72) finden mit $p = 4,52E-22$ (bei Scan) eine starke Assoziation des SNPs rs4613763 zu Morbus Crohn.

Bei der Auswertung der phänotypischen Daten unserer Patientenkohorte ist kein statistischer Zusammenhang zwischen SNP und Morbus Crohn zu finden.

6.1.4.7 Daten für den SNP rs11747270

Der SNP rs11747270 liegt im Chromosom 5 auf q33.1 auf der Position 150,88 Mb (129); er ist dem Gen *IRGM* zugeordnet; mit einem p-Wert von $8,14 \cdot 10^{-3}$ und einer Odds Ratio von 1,354 (95 % Konfidenzintervall 1,08 - 1,70) zeigt er eine leichte Assoziation zu Morbus Crohn.

rs11747270: Morbus Crohn							
rs11747270	Personen	Genotypen			Allele		
		1. AA	2. GA	3. GG	Allele	A	G
Literatur							
Anzahl	503	400	197	4	1006	899	107
Anteil	1,000	0,795	0,197	0,008	1,000	0,894	0,106
Kontrolle							
Anzahl	846	720	115	11	1692	1555	137
Anteil	1,000	0,851	0,136	0,013	1,000	0,919	0,081
Morbus Crohn							
Anzahl	1004	801	192	11	2008	1794	214
Anteil	1,000	0,798	0,191	0,011	1,000	0,893	0,107
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	1,66E-03	0,833	0,262	2,80E-03			
OR	0,670	1,110	1,670	0,690			
CI (95 %)	0,51-0,86	0,43-2,85	0,63-4,39	0,54-0,89			

Tabelle 6.1-25: Genotypen und Allele von rs11747270 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

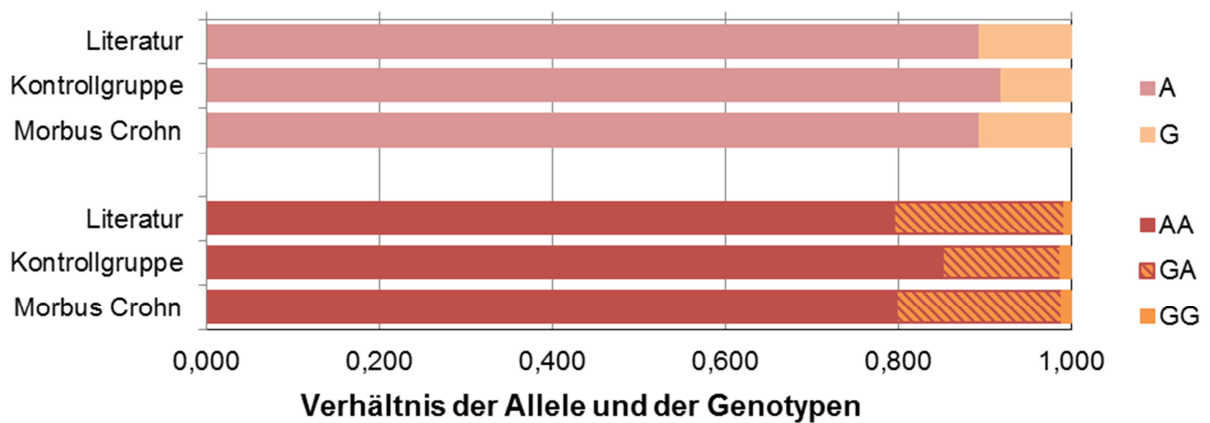


Abbildung 6.1-8: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs11747270 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs11747270

rs11747270: Morbus Crohn		
rs11747270	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	1004	846
männlich	469	533
Anteil	46,7 %	63,0 %
Alter		
Anzahl	1004	617
männlich	469	396
Anteil	46,7 %	64,2 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,0	49,7 \pm 10,1
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.1-26: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs11747270

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs11747270: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	1004	1004	729
Kontrollgruppe	846	617	507
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	5,73E-03	0,21646	0,37149
additiv	9,48E-03	0,08421	0,28256
dominant	2,94E-03	0,08511	0,41048
rezessiv	0,68623	0,56621	0,20737

Tabelle 6.1-27: Assoziation des SNPs rs11747270 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Den schwachen Zusammenhang des SNPs rs11747270 mit Morbus Crohn aus den Allelfrequenzen geben auch die additiven und dominanten Vererbungsmodelle wider, nicht jedoch das rezessive Vererbungsmodell. Nach Hinzunahme der Kovariablen lässt sich dieser Zusammenhang nicht mehr erkennen. Das Risk Allel ist das Allel G.

Barrett et al. (72) sehen für ihre Patientengruppe mit $p = 6,36E-11$ bei Scan eine starke Assoziation des SNPs zu Morbus Crohn.

Im Krankheitsverlauf ist eine signifikante Erhöhung der Risiken für Abszessbildung bei mit dem Risk Allel homozygoten Patienten zu erkennen sowohl im Vergleich zu den anderen homozygoten ($p = 4,83E-03$) als auch zu den heterozygoten Patienten ($p = 4,72E-03$). Dieser Befund wird durch die Regressionsrechnungen mit drei und mit vier Kovariablen für das genotypische und das rezessive Vererbungsmodell bestätigt.

rs11747270: Morbus Crohn		
Kovariablen	Alter bei Erstdiagnose, Rauchverhalten, Immunsuppressiva	Alter bei Erstdiagnose, Rauchverhalten, Immunsuppressiva, Alter
Phänotyp	Abszess	Abszess
Modell	p-Wert	p-Wert
genotypisch	2,04E-02	4,00E-02
additiv		
dominant		
rezessiv	1,36E-02	2,52E-02

Tabelle 6.1-28: Assoziation des SNPs rs11747270 zur Ausprägung des Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

6.1.4.8 Daten für den SNP rs7746082

Der SNP rs7746082 liegt im Chromosom 6 auf q21 auf der Position 105,99 Mb (129); er liegt auf dem Gen *ATG5*; mit einem p-Wert von 0,740 und einer Odds Ratio von 1,025 (95 % Konfidenzintervall 0,89 - 1,18) zeigt er keine Assoziation zu Morbus Crohn.

s7746082: Morbus Crohn							
rs7746082	Personen	Genotypen			Allele		
		1. GG	2. CG	3. CC	Allele	G	C
Literatur							
Anzahl	503	261	191	51	1006	713	293
Anteil	1,000	0,519	0,380	0,101	1,000	0,709	0,291
Kontrolle							
Anzahl	834	410	332	92	1668	1152	516
Anteil	1,000	0,492	0,398	0,110	1,000	0,691	0,309
Morbus Crohn							
Anzahl	877	432	338	107	1754	1202	552
Anteil	1,000	0,493	0,385	0,122	1,000	0,685	0,315
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,756	0,581	0,420	1,000			
OR	1,030	0,906	0,875	1,000			
CI (95 %)	0,84-1,27	0,66-1,25	0,63-1,22	0,83-1,22			

Tabelle 6.1-29: Genotypen und Allele von rs7746082 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

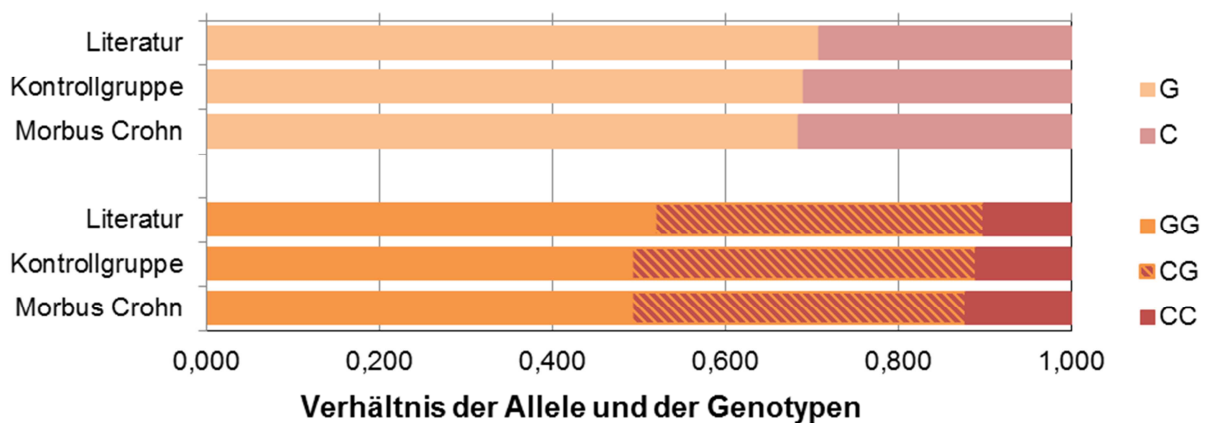


Abbildung 6.1-9: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs7746082 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs7746082

rs7746082: Morbus Crohn		
rs7746082	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	877	834
männlich	416	522
Anteil	47,4 %	62,6 %
Alter		
Anzahl	877	604
männlich	416	385
Anteil	47,4 %	63,7 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,7 \pm 13,4	49,7 \pm 10,1
Bereich	13-88	24-74
Median	46	48

Tabelle 6.1-30: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs7746082

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs7746082: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	877	877	652
Kontrollgruppe	834	604	497
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,71192	0,73601	0,69814
additiv	0,74589	0,73057	0,61606
dominant	0,96762	0,53578	0,87880
rezessiv	0,45087	0,82297	0,40459

Tabelle 6.1-31: Assoziation des SNPs rs7746082 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Sämtliche statistischen Berechnungen geben keinen Hinweis auf eine Suszeptibilität des SNPs rs7746082 zu Morbus Crohn. Barrett (72) findet mit $p = 3,70E-06$ für Scan eine Assoziation mit dem Minor Allel C als Risk Allel, während Jung (130) mit $p = 9,30E-02$ keine Assoziation feststellt.

Der Krankheitsverlauf liefert ebenfalls keine eindeutigen Ergebnisse zu einer Assoziation dieses SNPs zur Krankheit.

6.1.4.9 Daten für den SNP rs1456893

Der SNP rs1456893 liegt im Chromosom 7 auf p12 auf der Position 50,23 Mb (129); er kann dem Gen *IKZF1* zugeordnet werden; mit einem p-Wert von $1,1E-02$ und einer Odds Ratio von 0,829 (95 % Konfidenzintervall 0,72 - 0,96) zeigt er eine leichte Assoziation zu Morbus Crohn.

rs1456893: Morbus Crohn							
rs1456893	Personen	Genotypen			Allele		
		1. AA	2. AG	3. GG	Allele	A	G
Literatur							
Anzahl	503	241	217	45	1006	699	307
Anteil	1,000	0,479	0,431	0,089	1,000	0,695	0,305
Kontrolle							
Anzahl	904	455	387	62	1808	1297	511
Anteil	1,000	0,503	0,428	0,069	1,000	0,717	0,283
Morbus Crohn							
Anzahl	1007	574	370	63	2014	1518	496
Anteil	1,000	0,570	0,367	0,063	1,000	0,754	0,246
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	4,020E-03	0,255	0,773	3,790E-03			
OR	1,320	1,240	0,941	1,310			
CI (95 %)	1,10-1,60	0,84-1,83	0,63-1,40	1,10-1,57			

Tabelle 6.1-32: Genotypen und Allele von rs1456893 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

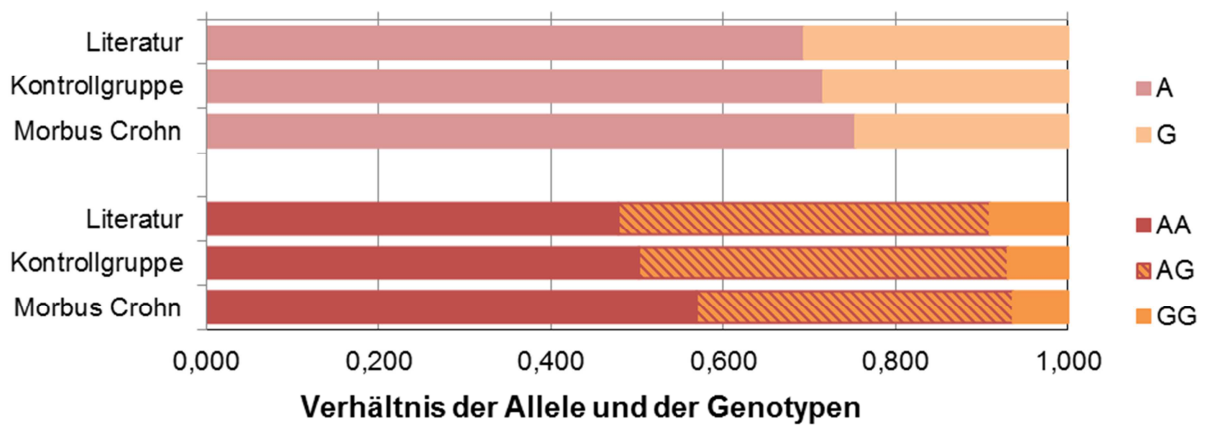


Abbildung 6.1-10: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs1456893 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs1456893

rs1456893: Morbus Crohn		
rs1456893	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	1007	904
männlich	471	569
Anteil	46,8 %	62,9 %
Alter		
Anzahl	1007	673
männlich	471	431
Anteil	46,8 %	64,0 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,0	49,7 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.1-33: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs1456893

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs1456893: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	1007	1007	730
Kontrollgruppe	904	673	562
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	1,34E-02	2,39E-02	0,05841
additiv	1,02E-02	1,03E-02	0,05263
dominant	3,53E-03	6,37E-03	2,00E-02
rezessiv	0,59513	0,35782	0,82145

Tabelle 6.1-34: Assoziation des SNPs rs1456893 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die leichte Assoziation des rs1456893 mit Morbus Crohn zeigt sich auch bei den Vererbungsmodellen, außer beim rezessiven. Das Rauchverhalten als Kovariable schwächt statistisch diese Assoziation etwas ab. Das Risk Allel ist das Allel A.

Für seine Patientengruppe findet Barrett (72) mit einem p-Wert von 4,92E-05 bei Scan eine Assoziation, Jung hingegen (130) sieht für ihre französische Kohorte mit 5,20E-01 keine Assoziation.

Die Krankheitsverläufe der Patienten liefern keinen klaren Hinweis auf eine Assoziation phänotypischer Parameter mit der Krankheit.

6.1.4.10 Daten für den SNP rs1551398

Der SNP rs1551398 liegt im Chromosom 8 auf q24.1 auf der Position 125,53 Mb (129); er kann keinem Gen zugeordnet werden; mit einem p-Wert von 0,143 und einer Odds Ratio von 0,905 (95 % Konfidenzintervall 0,79 - 1,03) zeigt er keine Assoziation zu Morbus Crohn.

rs1551398: Morbus Crohn							
rs1551398	Personen	Genotypen			Allele		
		1. TT	2. TC	3. CC	Allele	T	C
Literatur							
Anzahl	503	200	235	68	1006	635	371
Anteil	1,000	0,398	0,467	0,135	1,000	0,631	0,369
Kontrolle							
Anzahl	902	372	422	108	1804	1166	638
Anteil	1,000	0,412	0,468	0,120	1,000	0,646	0,354
Morbus Crohn							
Anzahl	1022	455	457	110	2044	1367	677
Anteil	1,000	0,445	0,447	0,108	1,000	0,669	0,331
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,225	0,252	0,705	0,153			
OR	1,130	1,200	1,060	1,140			
CI (95 %)	0,93-1,37	0,88-1,64	0,78-1,45	0,95-1,38			

Tabelle 6.1-35: Genotypen und Allele von rs1551398 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

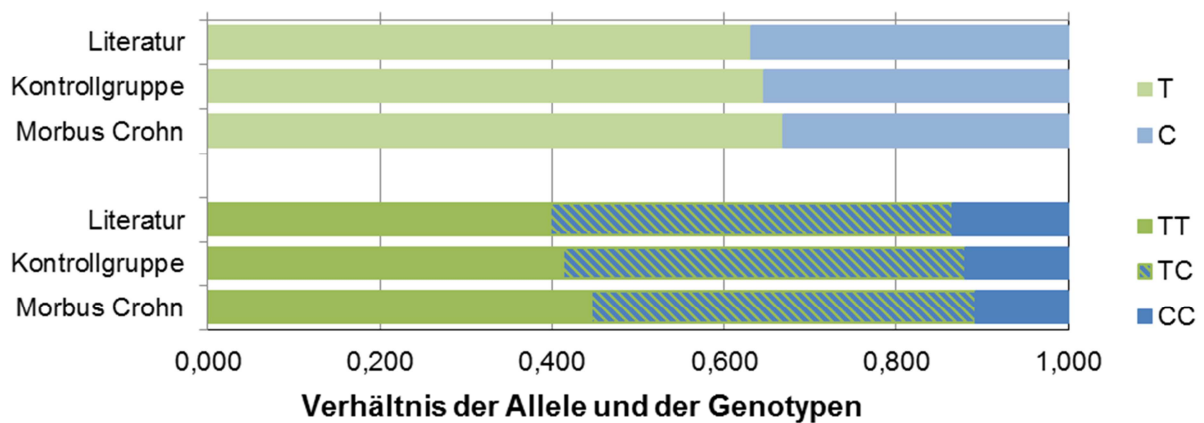


Abbildung 6.1-11: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs1551398 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs1551398

rs1551398: Morbus Crohn		
rs1551398	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	1022	902
männlich	479	570
Anteil	46,9 %	63,2 %
Alter		
Anzahl	1022	673
männlich	479	433
Anteil	46,9 %	64,3 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,5 \pm 12,9	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	46	48

Tabelle 6.1-36: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs1551398

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs1551398: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	1022	1022	749
Kontrollgruppe	902	673	565
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,32187	0,42544	0,79673
additiv	0,14000	0,26419	0,50402
dominant	0,14720	0,19283	0,52459
rezessiv	0,40351	0,76592	0,69034

Tabelle 6.1-37: Assoziation des SNPs rs1551398 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die statistische Auswertung der Daten zeigt keinen Zusammenhang zwischen rs1551398 und Morbus Crohn.

Auch hier sieht Barrett (72) eine klare Assoziation bei einem p-Wert von $4,90E-05$ für den Scan, während Jung (130) mit $p = 4,70E-02$ nur einen sehr schwachen Zusammenhang herstellen kann. Das Risk Allel ist in beiden Publikationen – in unserer Nomenklatur - das Major Allel T.

Die Auswertung der phänotypischen Daten unserer Patientenkohorte mit dem Fisher-Test zeigt eine Signifikanz im Verhalten der Krankheit: Penetrierendes Verhalten mit perianalen Fisteln (Montreal-Klassifikation: B3p) weist mit einem p-Wert von $7,51E-03$ bei Homozygotie bezüglich des Major Allels im Vergleich zur Heterozygotie das Major Allel als Protective Allel aus. Die Regressionsrechnungen zeigen diesen Befund nicht.

6.1.4.11 Daten für den SNP rs4986790

Der SNP rs4986790 liegt im Chromosom 9 auf q33 auf der Position 117,71 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *TLR4*; mit einem p-Wert von 0,571 und einer Odds Ratio von 0,923 (95 % Konfidenzintervall 0,70 - 1,22) zeigt er keine Assoziation zu Morbus Crohn.

rs4986790: Morbus Crohn							
rs4986790	Personen	Genotypen			Allele		
		1. AA	2. AG	3. GG	Allele	A	G
Literatur							
Anzahl	503	449	51	3	1006	949	57
Anteil	1,000	0,893	0,101	0,006	1,000	0,943	0,057
Kontrolle							
Anzahl	909	807	100	2	1818	1714	104
Anteil	1,000	0,888	0,110	0,002	1,000	0,943	0,057
Morbus Crohn							
Anzahl	1009	903	105	1	2018	1911	107
Anteil	1,000	0,895	0,104	0,001	1,000	0,947	0,053
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,711	0,605	0,616	0,659			
OR	1,07	2,24	2,09	1,08			
CI (95 %)	0,79-1,44	0,12-132	0,11-125	0,80-1,45			

Tabelle 6.1-38: Genotypen und Allele von rs4986790 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

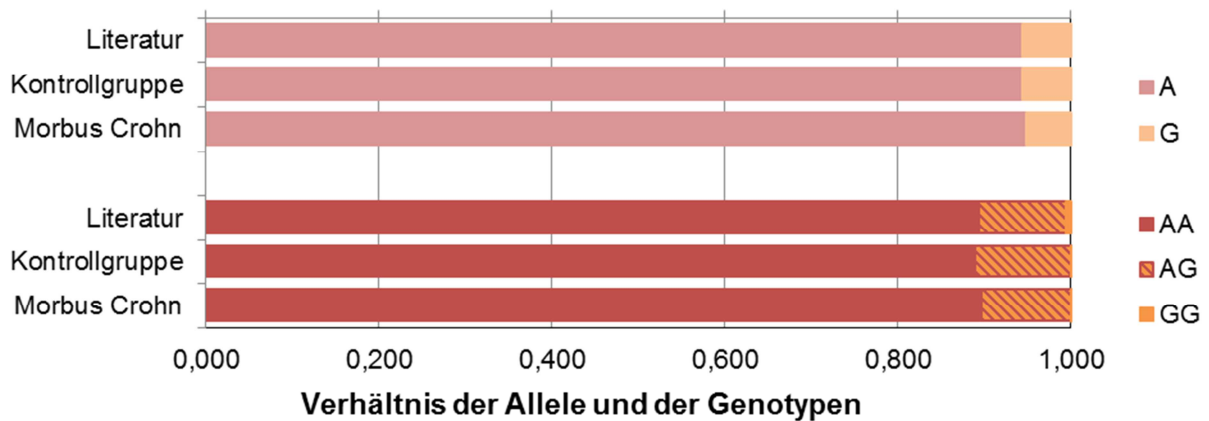


Abbildung 6.1-12: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs4986790 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs4986790

rs4986790: Morbus Crohn		
rs4986790	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	1009	909
männlich	471	573
Anteil	46,7 %	63,0 %
Alter		
Anzahl	1009	677
männlich	471	434
Anteil	46,7 %	64,1 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,0	49,7 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.1-39: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs4986790

rs4986790: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	1009	1009	734
Kontrollgruppe	909	677	564
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,72690	0,47912	0,54367
additiv	0,56502	0,42644	0,27373
dominant	0,61480	0,50624	0,28819
rezessiv	0,51441	0,29459	0,65534

Tabelle 6.1-40: Assoziation des SNPs rs4984790 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die Daten zeigen keinen Zusammenhang zwischen rs4986790 und Morbus Crohn. auch sind keine Publikationen über einen solchen Zusammenhang bekannt.

Der Krankheitsverlauf liefert ebenfalls keine Hinweise auf Assoziation; zudem sind Aussagen schwierig, da Patienten mit Homozygotie für das Minor Allel nicht in statistisch signifikanter Anzahl auftreten.

6.1.4.12 Daten für den SNP rs17582416

Der SNP rs17582416 liegt im Chromosom 10 auf p11.2 auf der Position 35,0 Mb (129); er kann den Genen *CUL2/CREM* zugeordnet werden; mit einem p-Wert von 1,7E-02 und einer Odds Ratio von 1,176 (95 % Konfidenzintervall 1,03 - 1,34) zeigt er eine leichte Assoziation zu Morbus Crohn.

rs17582416: Morbus Crohn							
rs17582416	Personen	Genotypen			Allele		
		1. TT	2. GT	3. GG	Allele	T	G
Literatur							
Anzahl	503	206	232	65	1006	644	362
Anteil	1,000	0,410	0,461	0,129	1,000	0,640	0,360
Kontrolle							
Anzahl	902	385	390	127	1804	1160	644
Anteil	1,000	0,427	0,432	0,141	1,000	0,643	0,357
Morbus Crohn							
Anzahl	977	355	472	150	1954	1182	772
Anteil	1,000	0,363	0,483	0,154	1,000	0,605	0,395
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	6,83E-03	0,091	0,890	5,30E-03			
OR	0,760	0,780	1,020	0,770			
CI (95 %)	0,62-0,93	0,59-1,04	0,77-1,36	0,63-0,93			

Tabelle 6.1-41: Genotypen und Allele von rs17582416 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

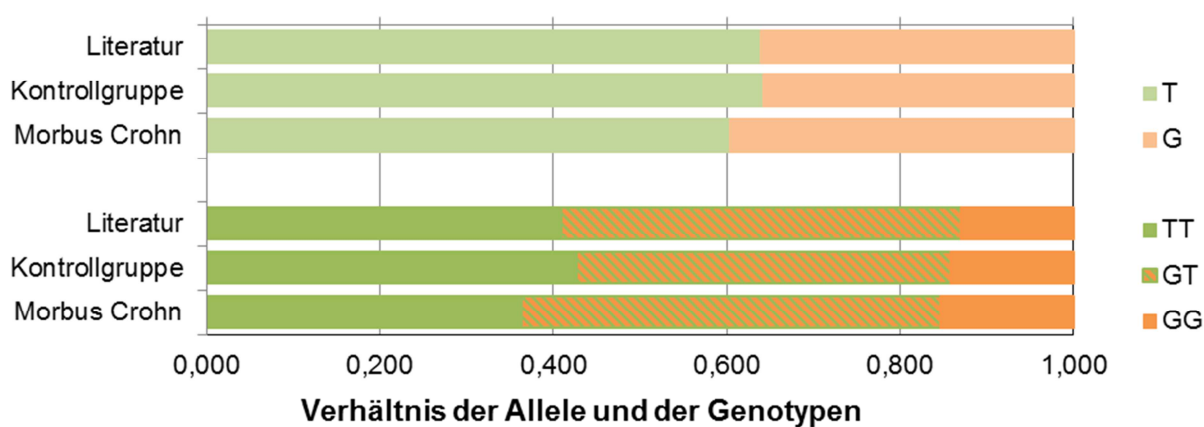


Abbildung 6.1-13: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs17582416 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs17582416

rs17582416: Morbus Crohn		
rs17582416	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	977	902
männlich	457	568
Anteil	46,8 %	63,0 %
Alter		
Anzahl	977	671
männlich	457	430
Anteil	46,8 %	64,1 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,1	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.1-42: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs17582416

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs17582416: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	977	977	708
Kontrollgruppe	902	671	562
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	1,88E-02	1,19E-02	2,25E-02
additiv	1,74E-02	2,75E-02	2,03E-02
dominant	4,94E-03	3,77E-03	6,14E-03
rezessiv	0,43680	0,72937	0,42173

Tabelle 6.1-43: Assoziation des SNPs rs17582416 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Außer mit dem rezessiven Vererbungsmodell zeigen die Daten eine leichte Tendenz zur Assoziation dieses SNPs zu Morbus Crohn, die jedoch bei Korrektur für multiples Testen weitgehend an Signifikanz verlieren, am wenigsten jedoch beim dominanten Vererbungsmodell.

Barrett (72) stellt mit $p = 8,48E-06$ für den Scan eine Assoziation fest, ebenso Jung (130) mit $7,6E-05$ und Waterman (132) mit $4,00E-04$ für seine kanadische Kohorte.

Im Fisher-Test zeigen die Phänotypisierungsdaten keine Assoziation; die Regressionsrechnungen liefern für das additive Vererbungsmodell mit 4 Kovariablen für den Befall mit Fisteln einen p-Wert von $3,89E-02$, also nur ein leichter Hinweis auf Assoziation, da dieser Wert nach Korrektur für multiples Testen seine Signifikanz verliert.

6.1.4.13 Daten für den SNP rs11175593

Der SNP rs11175593 liegt im Chromosom 12 auf q12 auf der Position 40,21 Mb (129); er lässt sich den Genen *LRRK2* und *MUC19* zuordnen; mit einem p-Wert von 0,921 und einer Odds Ratio von 1,037 (95 % Konfidenzintervall 0,70 - 1,53) zeigt er keine Assoziation zu Morbus Crohn.

rs11175593: Morbus Crohn							
rs11175593	Personen	Genotypen			Allele		
		1. CC	2. CT	3. TT	Allele	C	T
Literatur							
Anzahl	503	485	18	0	1006	988	18
Anteil	1,000	0,964	0,036	0,000	1,000	0,982	0,018
Kontrolle							
Anzahl	909	860	49	0	1818	1769	49
Anteil	1,000	0,946	0,054	0,000	1,000	0,973	0,027
Morbus Crohn							
Anzahl	1021	964	57	0	2042	1985	57
Anteil	1,000	0,944	0,056	0,000	1,000	0,972	0,028
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,920	1,000	1,000	0,920			
OR	0,964	0,000	0,000	0,964			
CI (95 %)	0,64-1,45	0-Inf	0-Inf	0,64-1,45			

Tabelle 6.1-44: Genotypen und Allele von rs11175593 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

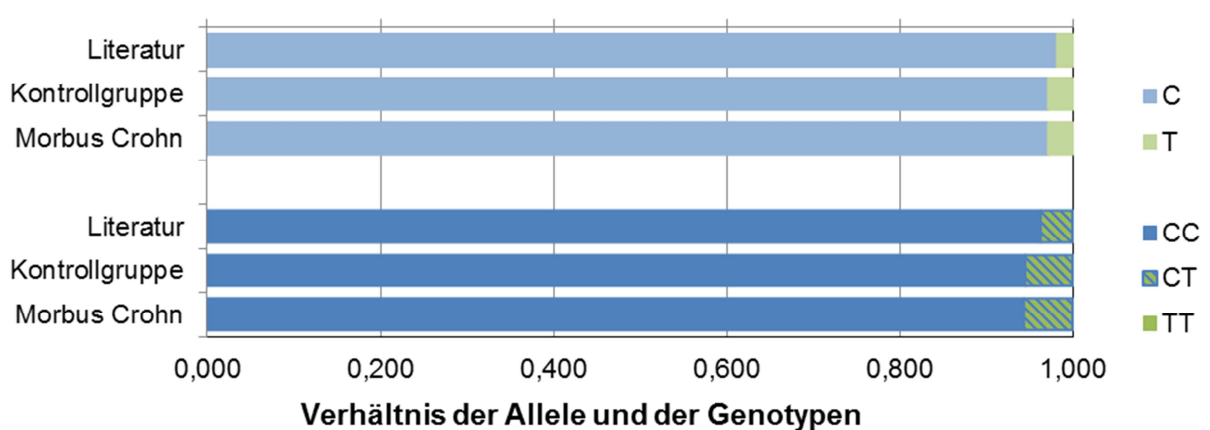


Abbildung 6.1-14: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs11175593 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs11175593

rs11175593: Morbus Crohn		
rs11175593	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	1021	909
männlich	477	575
Anteil	46,7 %	63,3 %
Alter		
Anzahl	1021	678
männlich	477	437
Anteil	46,7 %	64,5 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,6 \pm 13,1	49,6 \pm 9,6
Bereich	13-88	24-74
Median	46	48

Tabelle 6.1-45: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs11175593

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs11175593: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	1021	1021	745
Kontrollgruppe	909	678	569
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,85317	0,87162	0,68524
additiv	0,85322	0,87149	0,68550
dominant	0,85322	0,87149	0,68550
rezessiv	--	--	--

Tabelle 6.1-46: Assoziation des SNPs rs11175593 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Für das rezessive Vererbungsmodell lassen sich keine Daten berechnen, da sowohl bei den Patienten als auch bei der Kontrollgruppe der bezüglich des Minor Allels homozygote Genotyp nicht auftritt.

Barrett (72) findet für seine Kohorte mit $p = 1,33E-07$ für Scan eine Assoziation mit dem Minor Allel T als Risk Allel, während Waterman (132) für die kanadische Gruppe mit $2,08E-02$ eine solche nicht feststellen kann, ebenso wenig wie Jung (130) mit $p = 1,30E-01$ für ihre französischen Patienten.

Die gesamte Statistik zeigt keinen Zusammenhang des SNPs mit der Krankheit.

6.1.4.14 Daten für den SNP rs916977

Der SNP rs916977 liegt im Chromosom 15 auf q13 auf der Position 28,27 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *HERC2*; mit einem p-Wert von 0,015 und einer Odds Ratio von 1,246 (95 % Konfidenzintervall 1,04 - 1,49) zeigt er keine Assoziation zu Morbus Crohn.

rs916977: Morbus Crohn							
rs916977	Personen	Genotypen			Allele		
		1. GG	2. GA	3. AA	Allele	G	A
Literatur							
Anzahl	503	309	153	41	1006	771	235
Anteil	1,000	0,614	0,304	0,082	1,000	0,766	0,234
Kontrolle							
Anzahl	907	671	216	20	1814	1558	256
Anteil	1,000	0,740	0,238	0,022	1,000	0,859	0,141
Morbus Crohn							
Anzahl	977	680	262	35	1954	1622	332
Anteil	1,000	0,696	0,268	0,036	1,000	0,830	0,170
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,099	0,055	0,252	3,60E-02			
OR	0,836	0,579	0,694	0,805			
CI (95 %)	0,67-1,04	0,31-1,04	0,37-1,28	0,65-0,99			

Tabelle 6.1-47: Genotypen und Allel von rs916977 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

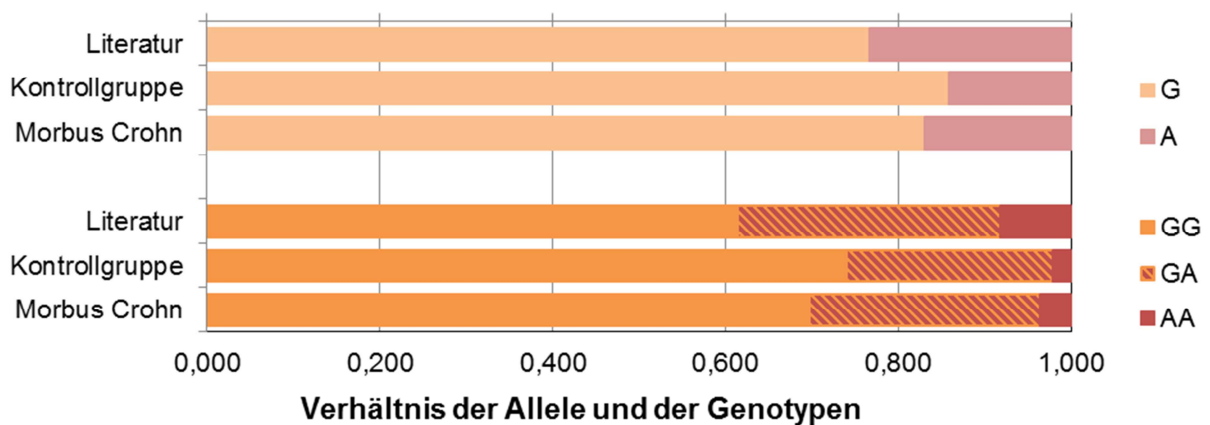


Abbildung 6.1-15: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs916977 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs916977

rs916977: Morbus Crohn		
rs916977	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	977	907
männlich	459	573
Anteil	47,0 %	63,2 %
Alter		
Anzahl	977	675
männlich	459	434
Anteil	47,0 %	64,3 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,1	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.1-48: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs916977

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs916977: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	977	977	711
Kontrollgruppe	907	675	562
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	4,89E-02	0,55189	0,51470
additiv	1,71E-02	0,30138	0,51867
dominant	3,51E-02	0,38048	0,36436
rezessiv	0,07883	0,39145	0,66174

Tabelle 6.1-49: Assoziation des SNPs rs916977 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die Auswertung der Daten zeigt vor Korrektur für multiples Testen einen leichten Zusammenhang zwischen dem SNP und Morbus Crohn; nach Korrektur und auch bei Verwendung von Kovariablen in der Regressionsberechnung verschwindet die Signifikanz.

Die Statistik für Jungs französische Kohorte (130) zeigt eine Assoziation mit $p = 2,60E-03$ mit dem Allel A als Risk Allel.

Die phänotypischen Daten liefern ein – unkorrigiert – statistisch etwas erhöhtes Risiko für das Auftreten des Morbus Crohn im Ileokolon und dem oberen GI-Trakt (L3 + L4) bei Patienten, die nicht homozygot bezüglich des Major Allels G sind.

Regressionsrechnungen mit vier Kovariablen zeigen bei Verwendung des dominanten Vererbungsmodells mit $p = 3,95E-02$ vor Korrektur eine schwache Tendenz zur Ausbildung von Stenosen.

6.1.4.15 Daten für den SNP rs2066844

Der SNP rs2066844 liegt im Chromosom 16 auf q12.1 auf der Position 50,71 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *NOD2*; mit einem p-Wert von $6,66 \cdot 10^{-5}$ und einer Odds Ratio von 1,721 (95 % Konfidenzintervall 1,31 - 2,25) zeigt er eine deutliche Assoziation zu Morbus Crohn.

rs2066844: Morbus Crohn							
rs2066844	Personen	Genotypen			Allele		
		1. CC	2. CT	3. TT	Allele	C	T
Literatur							
Anzahl	503	453	49	2	1006	955	51
Anteil	1,000	0,901	0,097	0,002	1,000	0,949	0,051
Kontrolle							
Anzahl	908	822	84	2	1816	1728	88
Anteil	1,000	0,905	0,093	0,002	1,000	0,952	0,048
Morbus Crohn							
Anzahl	968	825	130	13	1936	1780	156
Anteil	1,000	0,852	0,134	0,013	1,000	0,919	0,081
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	3,60E-03	7,17E-03	0,054	5,25E-04			
OR	0,649	0,155	0,239	0,604			
CI (95 %)	0,48-0,88	0,02-0,69	0,03-1,10	0,45-0,81			

Tabelle 6.1-50: Genotypen und Allele von rs2066844 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

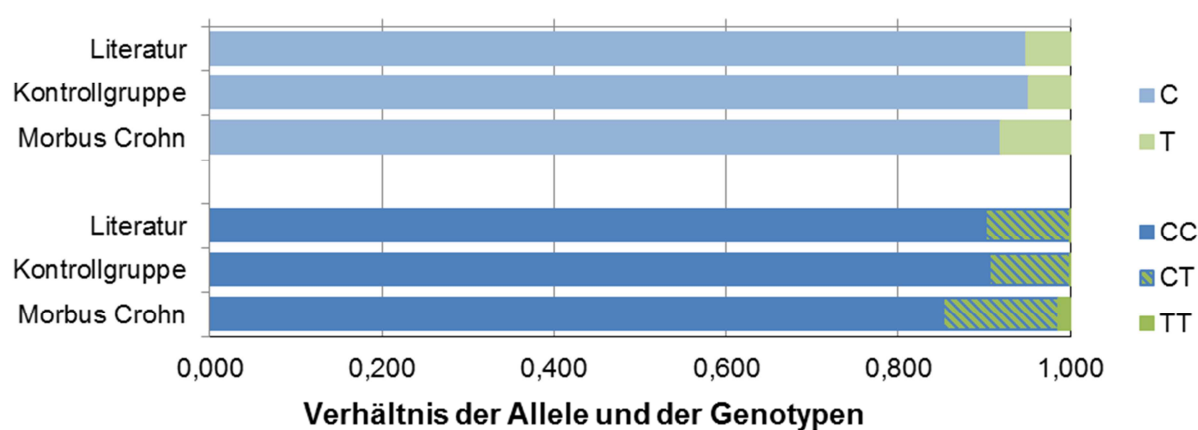


Abbildung 6.1-16: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2066844 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs2066844

rs2066844: Morbus Crohn		
rs2066844	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	968	908
männlich	454	574
Anteil	46,9 %	63,2 %
Alter		
Anzahl	968	676
männlich	454	435
Anteil	46,9 %	64,3 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,6 \pm 13,2	49,7 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	46	48

Tabelle 6.1-51: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs2066844

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs2066844: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	968	968	706
Kontrollgruppe	908	676	563
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	1,97E-04	1,34E-04	3,71E-03
additiv	1,34E-04	6,71E-05	1,13E-03
dominant	5,02E-04	1,67E-04	2,09E-03
rezessiv	1,67E-02	2,89E-02	0,07421

Tabelle 6.1-52: Assoziation des SNPs rs2066844 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Für den SNP rs2066844 besteht eine deutliche Suszeptibilität zu Morbus Crohn mit dem Allel T als Risk Allel, jedoch nicht unter der Annahme rezessiver Vererbung.

Diese Suszeptibilität sehen auch Waterman (132) mit $p = 2,27E-05$ und Jung (130) mit $p = 2,14E-11$ für ihre jeweiligen Kohorten.

Die Auswertung der Daten der Phänotypisierung liefert keinen Zusammenhang mit der bei der Genotypisierung festgestellten Suszeptibilität. Allerdings ist auch die Anzahl der bezüglich des Risk Allels homozygoten Kontrollpersonen und Patienten sehr gering, insbesondere nach Aufschlüsselung auf die phänotypischen Parameter.

6.1.4.16 Daten für den SNP rs2066845

Der SNP rs2066845 liegt im Chromosom 16 auf q12.1 auf der Position 50,72 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *NOD2*; mit einem p-Wert von $1,69 \cdot 10^{-4}$ und einer Odds Ratio von 2,080 (95 % Konfidenzintervall 1,41 - 3,08) zeigt er eine deutliche Assoziation zu Morbus Crohn.

rs2066845: Morbus Crohn							
rs2066845	Personen	Genotypen			Allele		
		1. GG	2. CG	3. CC	Allele	G	C
Literatur							
Anzahl	503	493	10	0	1006	996	10
Anteil	1,000	0,980	0,020	0,000	1,000	0,990	0,010
Kontrolle							
Anzahl	810	775	34	1	1620	1584	36
Anteil	1,000	0,957	0,042	0,001	1,000	0,978	0,022
Morbus Crohn							
Anzahl	997	915	74	8	1994	1904	90
Anteil	1,000	0,918	0,074	0,008	1,000	0,955	0,045
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	3,71E-03	4,49E-02	0,276	7,38E-04			
OR	0,543	0,148	0,274	0,504			
CI (95 %)	0,35-0,84	0,003-1,11	0,01-2,19	0,33-0,77			

Tabelle 6.1-53: Genotypen und Allele von rs2066845 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

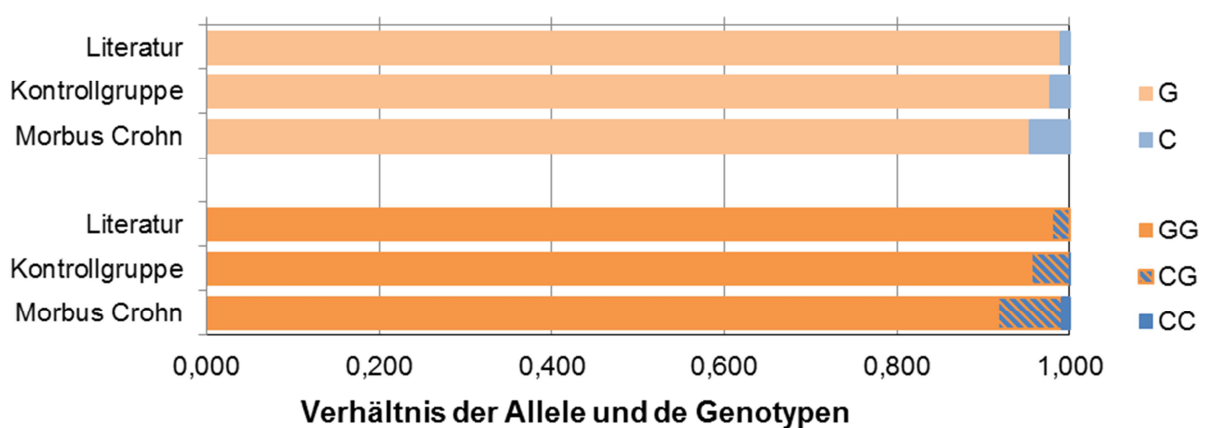


Abbildung 6.1-17: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2066845 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs2066845

rs2066845: Morbus Crohn		
rs2066845	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	997	810
männlich	466	502
Anteil	46,7 %	62,0 %
Alter		
Anzahl	997	580
männlich	466	365
Anteil	46,7 %	62,9 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,1	49,5 \pm 10,2
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.1-54: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs2066845

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs2066845: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	997	997	727
Kontrollgruppe	810	580	467
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	1,12E-03	5,06E-03	2,42E-03
additiv	5,49E-04	2,44E-03	1,30E-03
dominant	9,70E-04	3,03E-03	9,84E-04
rezessiv	0,07683	0,15007	0,24199

Tabelle 6.1-55: Assoziation des SNPs rs2066845 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Aus diesen Daten lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem SNP und der Krankheit zeigen; das rezessive Vererbungsmodell führt nicht zu diesem Zusammenhang.

Auch Waterman (132) mit einem p-Wert von 2,79E-09 und Jung (130) mit 2,60E-07 stellen die Assoziation für ihre Patientengruppe fest; das Risk Allel ist C.

In den detaillierten phänotypischen Daten finden sich keine signifikanten Werte, was zumindest teilweise darauf zurückzuführen ist, dass nach Aufschlüsselung auf die phänomenologischen Parameter die Patientenzahlen sehr gering sind, insbesondere für Homozygotie bezüglich des Risk Allels C.

6.1.4.17 Daten für den SNP rs2066847

Der SNP rs2066847 liegt im Chromosom 16 auf q12.1 auf der Position 50,73 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *NOD2*; mit einem p-Wert von $1,41 \cdot 10^{-24}$ und einer Odds Ratio von 3,068 (95 % Konfidenzintervall 2,44 - 3,85) zeigt er eine sehr starke Assoziation zu Morbus Crohn.

rs2066847: Morbus Crohn							
rs2066847	Personen	1. DELDEL	Genotypen 2. CC	3. CDEL	Allele		
Literatur							
Anzahl	503	489	0	14	1006	992	14
Anteil	1,000	0,972	0,000	0,028	1,000	0,986	0,014
Kontrolle							
Anzahl	907	853	0	54	1814	1706	108
Anteil	1,000	0,940	0,000	0,060	1,000	0,940	0,060
Morbus Crohn							
Anzahl	996	815	38	143	1992	1668	324
Anteil	1,000	0,818	0,038	0,144	1,000	0,837	0,163
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	4,77E-12	2,27E-10	2,85E-05	1,61E-16			
OR	0	0,361	Inf	0,285			
CI (95 %)	0,00-0,01	0,26-0,51	3,50-Inf	0,20-0,40			

Tabelle 6.1-56: Genotypen und Allele von rs2066847 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

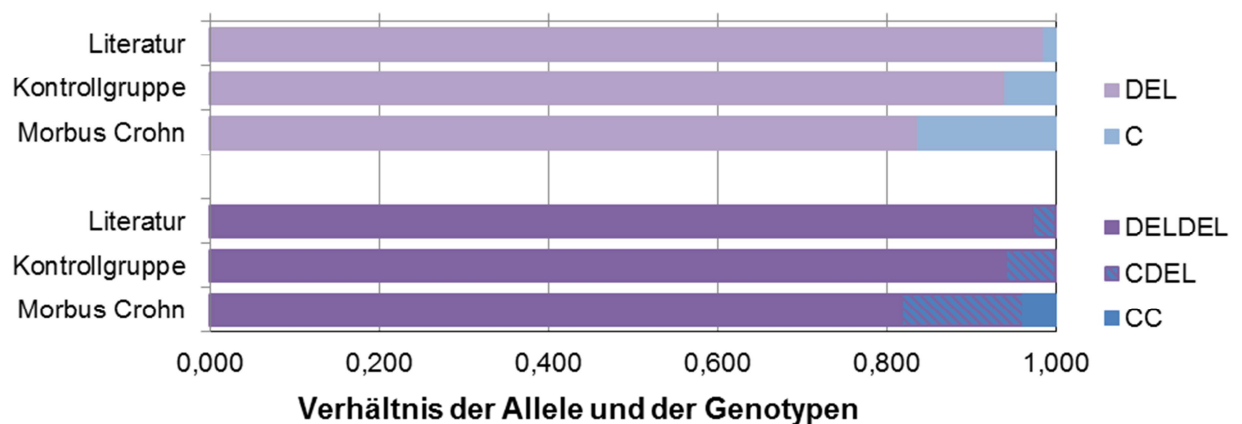


Abbildung 6.1-18: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2066847 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs2066847

rs2066847: Morbus Crohn		
rs2066847	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	996	907
männlich	462	571
Anteil	46,4 %	63,0 %
Alter		
Anzahl	996	675
männlich	462	432
Anteil	46,4 %	64,0 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,6 \pm 13,2	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	46	48

Tabelle 6.1-57: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs2066847

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs2066847: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	996	996	723
Kontrollgruppe	907	675	564
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	1,67E-20	5,73E-17	4,02E-16
additiv	3,12E-12	1,79E-10	2,91E-11
dominant	1,18E-14	2,63E-12	8,03E-13
rezessiv	5,38E-09	7,05E-08	6,32E-09

Tabelle 6.1-58: Assoziation des SNPs rs2066847 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die Statistik der erhobenen Daten zeigt eine sehr starke Suszeptibilität des SNPs rs2066847 zu Morbus Crohn; das rezessive Vererbungsmodell liefert Werte für die geringste Suszeptibilität. Das Risk Allel ist C.

In der Literatur wird eine vergleichbar starke Suszeptibilität bei den jeweiligen Patientenkohorten beschrieben: Barrett et al. (72) finden $p = 2,98E-24$, Jung et al. (130) errechnen $p = 1,30E-26$, während Waterman et al. (132) ein p von $1,47E-09$ berichten.

Die Analyse der phänotypischen Daten mittels Fisher-Test liefert vor Korrektur für multiples Testen einen Schutz durch das Risk Allel bei nicht strikturierendem und nicht penetrierendem Verhalten (B1 gemäß Montreal-Klassifikation), aber auch erhöhte Signifikanz für penetrierendes Verhalten (B3), für die Notwendigkeit von Operationen, für das Auftreten von Stenosen, reduziertes Risiko für Nichtraucher sowie erhöhtes Risiko für Raucher.

Diese Befunde werden in großem Umfang auch über Regressionsrechnungen mit drei bzw. vier Kovariablen erhalten; die Ergebnisse dieser statistischen Auswertungen sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

rs2066847: Morbus Crohn		
Kovariablen	Alter bei Erstdiagnose, Rauchverhalten, Immunsuppressiva	Alter bei Erstdiagnose, Rauchverhalten, Immunsuppressiva, Alter
Phänotyp	Abszess	Abszess
Modell	p-Wert	p-Wert
genotypisch		
additiv		3,25E-02
dominant		
rezessiv		4,40E-02
Phänotyp	Familienanamnese	Familienanamnese
Modell	p-Wert	p-Wert
genotypisch	1,29E-02	7,51E-03
additiv	2,88E-03	1,61E-03
dominant	2,93E-03	1,61E-03
rezessiv		
Phänotyp	Fisteln	Fisteln
Modell	p-Wert	p-Wert
genotypisch	2,36E-02	8,02E-03
additiv	2,47E-02	6,15E-03
dominant		3,56E-02
rezessiv	1,10E-02	5,47E-03
Phänotyp	Operationen	Operationen
Modell	p-Wert	p-Wert
genotypisch	3,88E-03	5,28E-04
additiv	6,60E-03	6,65E-04
dominant	4,28E-02	6,03E-03
rezessiv	5,48E-03	2,07E-03
Phänotyp	Stenosen	Stenosen
Modell	p-Wert	p-Wert
genotypisch	1,21E-04	3,85E-05
additiv	6,79E-04	2,05E-04
dominant	8,76E-03	3,18E-03
rezessiv	2,35E-03	1,57E-03

Tabelle 6.1-59: Assoziation des SNPs rs2066847 zur Ausprägung des Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die starke Assoziation dieses SNPs zu Morbus Crohn sowie die zahlreichen phänotypischen Parameter, die statistische Signifikanz zeigen, ließen es erfolgreich erscheinen, diese Daten genauer zu analysieren. Dies erfolgt für eine Untergruppe unserer Patientenkohorte in einem separaten Kapitel im Anschluss an die Untersuchungen der SNPs.

6.1.4.18 Daten für den SNP rs1736135

Der SNP rs1736135 liegt im Chromosom 21 auf q21 auf der Position 15,43 Mb (129); er kann keinem Gen zugeordnet werden; mit einem p-Wert von $4,52 \cdot 10^{-3}$ und einer Odds Ratio von 0,828 (95 % Konfidenzintervall 0,73 - 0,94) zeigt er eine leichte Assoziation zu Morbus Crohn.

rs1736135: Morbus Crohn							
rs1736135	Personen	Genotypen			Allele		
		1. TT	2. CT	3. CC	Allele	T	C
Literatur							
Anzahl	503	170	243	90	1006	583	423
Anteil	1,000	0,338	0,483	0,179	1,000	0,579	0,421
Kontrolle							
Anzahl	903	282	453	168	1806	1017	789
Anteil	1,000	0,312	0,502	0,186	1,000	0,563	0,437
Morbus Crohn							
Anzahl	993	373	463	157	1986	1209	777
Anteil	1,000	0,376	0,466	0,158	1,000	0,609	0,391
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	1,38E-02	1,18E-02	0,519	4,32E-03			
OR	1,29	1,41	1,09	1,32			
CI (95 %)	1,10-1,59	1,10-1,86	0,84-1,42	1,10-1,61			

Tabelle 6.1-60: Genotypen und Allele von rs1736135 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

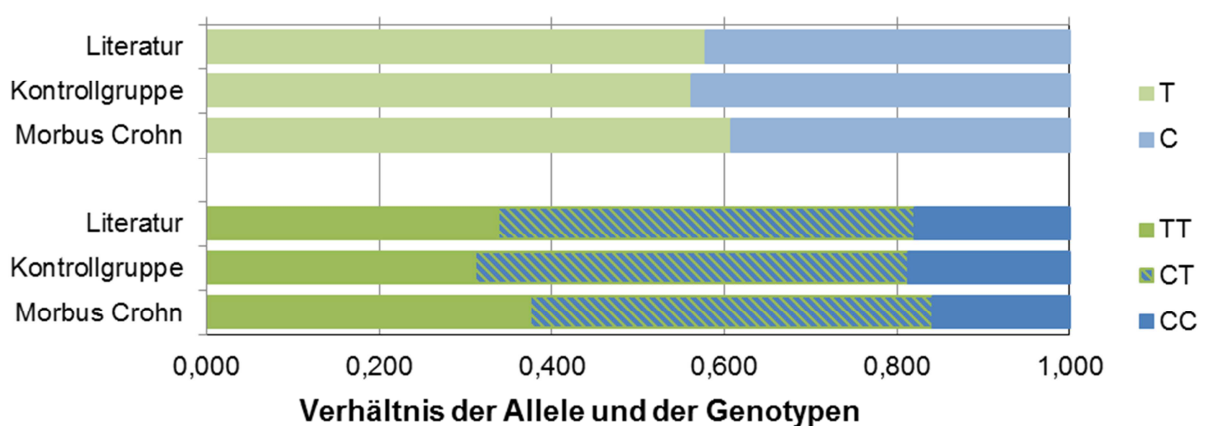


Abbildung 6.1-19: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs1736135 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs1736135

rs1736135: Morbus Crohn		
rs1736135	Morbus Crohn	Kontrolle
Anzahl	993	903
männlich	468	570
Anteil	47,1 %	63,1 %
Alter		
Anzahl	993	674
männlich	468	433
Anteil	47,1 %	64,2 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,5 \pm 13,2	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.1-61: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs1736135

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs1736135: Morbus Crohn			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	993	993	723
Kontrollgruppe	903	674	562
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	1,17E-02	4,63E-03	0,28265
additiv	4,49E-03	4,55E-03	0,44938
dominant	3,81E-03	1,12E-03	0,17031
rezessiv	0,10723	0,26210	0,75605

Tabelle 6.1-62: Assoziation des SNPs rs1736135 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die Daten zeigen – auch nach Korrektur für multiples Testen - einen leichten Zusammenhang des SNPs mit Morbus Crohn; das rezessive Vererbungsmodell gibt diesen Befund nicht wieder. Das Risk Allel ist das Allel T.

Barrett (72) stellt mit einem p-Wert von 2,06E-05 bei Scan eine Assoziation fest, während Jung (130) für ihre Patienten mit 2,10E-02 dies nicht sieht.

Der Fisher-Test der phänotypischen Daten zeigt eine leichte statistische Signifikanz beim Verhalten der Krankheit: Für penetrierendes Verhalten (B3) erhöht das Risk Allel das Risiko, während es für nicht strikturierend und nicht penetrierend (B1) sowie für strikturierendes Verhalten mit perianalen Fisteln (B2p) eine schützende Wirkung zeigt.

6.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zu Beginn der Untersuchungen dieser SNPs wird über das Allelverhältnis das Minor Allel bestimmt und für dieses p-Wert sowie Odds Ratio mit 95 %igem Konfidenzintervall berechnet, tabelliert und grafisch dargestellt.

An Hand der Daten der Genotypisierung wird das Risk Allel ermittelt, also dasjenige Allel, das für den Patienten die höhere Assoziation zu Morbus Crohn in sich birgt. Unterstützt wird diese Festlegung durch statistische Daten, die bezüglich Krankheitsverlaufs Signifikanz zeigten, eine Signifikanz, die allerdings in den meisten Fällen nach der Bonferroni-Korrektur für multiple Testung verschwindet. Diese so bestimmten Risk Allele für die untersuchten SNPs sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt. Die Odds Ratios sind > 1 und auch die 95 % Konfidenzintervalle liegen vollständig über 1.

Risk Allele Ratio (RAR) für Morbus Crohn							
SNP	Risk Allel	Patienten				Kontrollgruppe	
		Anzahl	RAR	p-Wert	OR (95 % CI)	Anzahl	RAR
rs916977	A	977	0,170	1,53E-02	1,246 (1,04 - 1,49)	907	0,141
rs1456893	A	1007	0,754	1,12E-02	1,206 (1,04 - 1,39)	904	0,717
rs1736135	T	993	0,609	4,52E-03	1,207 (1,06 - 1,37)	903	0,563
rs2066844	T	968	0,081	6,66E-05	1,721 (1,31 - 2,25)	908	0,048
rs2066845	C	997	0,045	1,69E-04	2,080 (1,41 - 3,08)	810	0,022
rs2066847	C	996	0,163	1,41E-24	3,068 (2,44 - 3,85)	907	0,060
rs3828309	C	1014	0,585	1,70E-05	1,326 (1,17 - 1,51)	899	0,516
rs9286879	G	1033	0,246	9,21E-03	1,225 (1,05 - 1,42)	906	0,210
rs11584383	T	1022	0,755	2,68E-03	1,247 (1,08 - 1,44)	902	0,712
rs11747270	G	1004	0,107	8,14E-03	1,354 (1,08 - 1,70)	846	0,081
rs17582416	G	977	0,395	1,68E-02	1,176 (1,03 - 1,34)	902	0,357

Tabelle 6.1-63: Risk Allele Ratio (RAR), p-Werte und Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen der Risk Allele für Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe

Die für die Münchner Kohorte gefundenen SNPs, die eine Assoziation zu Morbus Crohn zeigen, werden nun mit Daten aus Publikationen verglichen, die die Assoziation dieser SNPs zu Morbus Crohn bei anderen Patientenkohorten bestimmt haben.

In der folgenden Tabelle sind Vergleichsdaten zusammengestellt und auch grafisch dargestellt; aus Barrett (133) sind unter dem Oberbegriff „Kaukasier“ Daten für drei Bevölkerungsgruppen zusammengefasst, nämlich für US-Kanadier, Franko-Belgier und Briten; Waterman (133) untersucht eine nordkanadische Kohorte.

Vergleich der p-Werte und Odds Ratios				
SNP	p-Wert	Odds Ratio	Datenquelle	Kohorte
rs9286879	9,21E-03	1,225	diese Arbeit	München
	4,02E-07	1,190	Barrett	Kaukasier
rs11584383	2,68E-03	1,247	diese Arbeit	München
	6,82E-07	1,180	Barrett	Kaukasier
rs3828309	1,70E-05	1,326	diese Arbeit	München
	1,13E-20	1,280	Barrett	Kaukasier
	5,38E-09		Waterman	Nord-Kanadier
rs11747270	8,14E-03	1,354	diese Arbeit	München
	6,36E-11	1,330	Barrett	Kaukasier
	1,53E-08		Waterman	Nord-Kanadier
rs2066844	6,66E-05	1,721	diese Arbeit	München
	2,27E-05		Waterman	Nord-Kanadier
rs2066845	1,69E-04	2,080	diese Arbeit	München
	2,79E-09		Waterman	Nord-Kanadier
rs2066847	1,41E-24	3,068	diese Arbeit	München
	1,49E-24	3,990	Barrett	Kaukasier
	1,11E-16		Waterman	Nord-Kanadier
rs1736135	4,52E-03	1,207	diese Arbeit	München
	2,06E-05	1,180	Barrett	Kaukasier

Tabelle 6.1-64: Vergleich der p-Werte und Odds Ratios für verschiedene Patientenkohorten

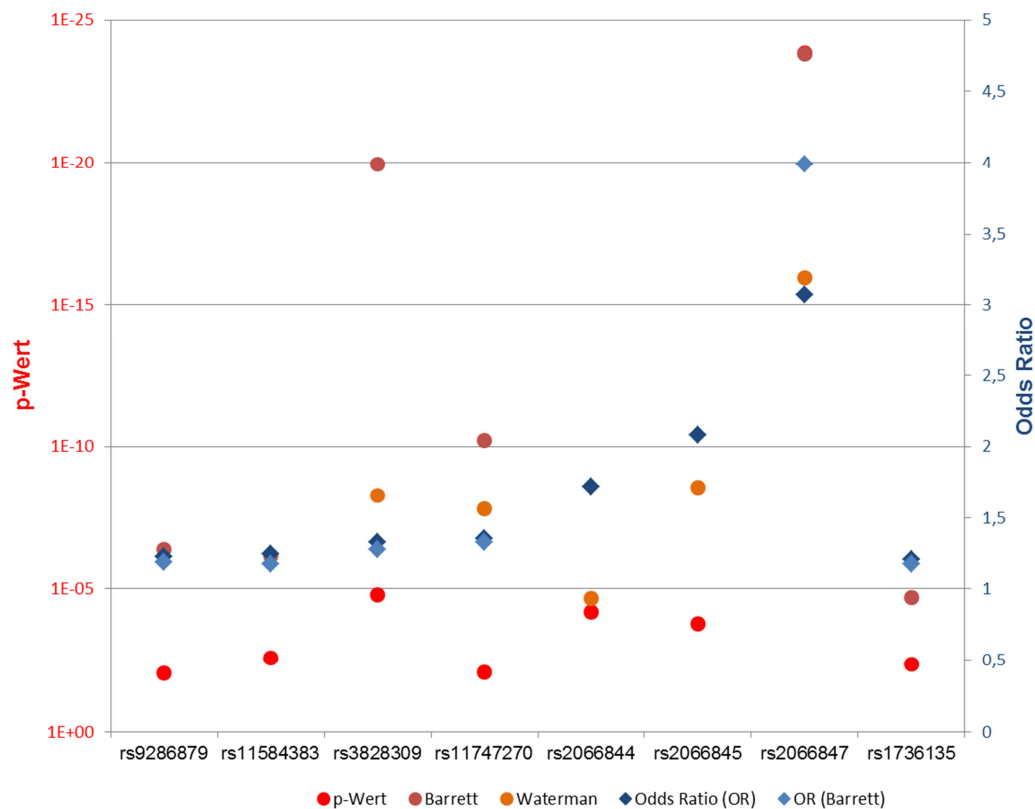


Abbildung 6.1-20: Vergleich der p-Werte und Odds Ratios für verschiedene Patientenkohorten

6.2 Colitis ulcerosa

6.2.1 Kopplungsungleichgewicht

Gemäß den Berechnungen zum Kopplungsungleichgewicht, die zu Beginn des Kapitels über Morbus Crohn angeführt und natürlich krankheitsunabhängig sind, sind keine der gemeinsam auf einem Chromosom liegenden SNPs gekoppelt.

6.2.2 Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

Für die Patienten mit Colitis ulcerosa sowie für die Kontrollgruppe wurde für die 18 zu untersuchenden SNPs berechnet, ob sich diese Populationen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht befinden; die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Hardy-Weinberg-Gleichgewicht			
Chromosom	SNP	p-Wert (Colitis ulcerosa)	p-Wert (Kontrolle)
1	rs13294	0,1444	1,48E-02
1	rs2274910	0,7928	0,1106
1	rs9286879	0,3347	0,3118
1	rs11584383	0,0313	0,3853
2	rs3828309	0,7905	0,5016
5	rs11747270	3,55E-07	1,17E-02
5	rs4613763	0,2172	0,0664
6	rs7746082	0,0560	0,0483
7	rs1456893	0,8692	0,0939
8	rs1551398	0,3159	0,4829
9	rs4986790	0,9724	0,5489
10	rs17582416	0,0789	0,0805
12	rs11175593	3,03E-02	0,4037
15	rs916977	0,5938	0,5959
16	rs2066844	6,75E-08	0,9244
16	rs2066845	1,10E-10	0,3319
16	rs2066847	0,0000	0,0000
21	rs1736135	0,4240	0,5564

Tabelle 6.2-1: Hardy-Weinberg-Gleichgewicht für Patienten mit Colitis ulcerosa und für die Kontrollgruppe

In der Gruppe der Colitis ulcerosa Patienten weichen die SNPs rs11747270, rs2066844, rs2066845 und rs2066847 signifikant vom Gleichgewicht ab; bei rs11175593 bleibt die rechnerische Abweichung von Gleichgewicht nach Korrektur für multiples Testen nicht erhalten. Bei der Kontrollgruppe treten – vor Korrektur für multiples Testen – bei drei SNPs Abweichungen auf, die sich bei zweien nach Korrektur als nicht signifikant erweisen; nur rs2066847 zeigt eine signifikante Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.

6.2.3 Genotypische SNP-Daten für Colitis ulcerosa

Für die Colitis ulcerosa Patienten sind ebenfalls die p-Werte sowie Odds Ratio mit 95 % Konfidenzintervall im Vergleich zur Kontrollgruppe in einer Tabelle aufgelistet und grafisch dargestellt. Auch hier wurden die Berechnung der Odds Ratios jeweils für das Minor Allel des entsprechenden SNPs über einen Fisher-Test aus den Allelverteilungen durchgeführt.

Minor Allele Frequency (MAF) für Colitis ulcerosa							
SNP	Minor Allel	Patienten		p-Wert	OR (95 % CI)	Kontrollgruppe	
		Anzahl	MAF			Anzahl	MAF
rs13294	A	408	0,417	0,317	1,091 (0,92 - 1,29)	838	0,396
rs2274910	T	407	0,28	0,674	0,960 (0,80 - 1,15)	900	0,288
rs9286879	G	410	0,217	0,719	1,041 (0,85 - 1,27)	906	0,21
rs11584383	C	410	0,228	1,45E-03	0,731 (0,60 - 0,89)	902	0,288
rs3828309	T	410	0,46	0,255	0,906 (0,77 - 1,07)	899	0,484
rs4613763	C	414	0,153	0,338	1,125 (0,89 - 1,42)	905	0,139
rs11747270	G	398	0,099	0,147	1,251 (0,94 - 1,67)	846	0,081
rs7746082	C	383	0,307	0,925	0,988 (0,82 - 1,19)	834	0,309
rs1456893	G	410	0,25	0,089	0,846 (0,70 - 1,02)	904	0,283
rs1551398	C	411	0,38	0,204	1,118 (0,94 - 1,33)	902	0,354
rs4986790	G	411	0,071	0,190	1,251 (0,90 - 1,74)	909	0,057
rs17582416	G	411	0,365	0,693	1,035 (0,87 - 1,23)	902	0,357
rs11175593	T	413	0,035	0,265	1,314 (0,82 - 2,09)	909	0,027
rs916977	A	413	0,186	4,00E-03	1,395 (1,12 - 1,74)	907	0,141
rs2066844	T	416	0,048	1,000	0,992 (0,68 - 1,45)	908	0,048
rs2066845	C	411	0,022	1,000	0,985 (0,56 - 1,74)	810	0,022
rs2066847	C	411	0,043	0,078	0,703 (0,48 - 1,04)	907	0,06
rs1736135	C	412	0,381	7,29E-03	0,794 (0,67 - 0,94)	903	0,437

Tabelle 6.2-2: Minor Allele Frequency (MAF), p-Werte und Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen der Minor Allele für Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe

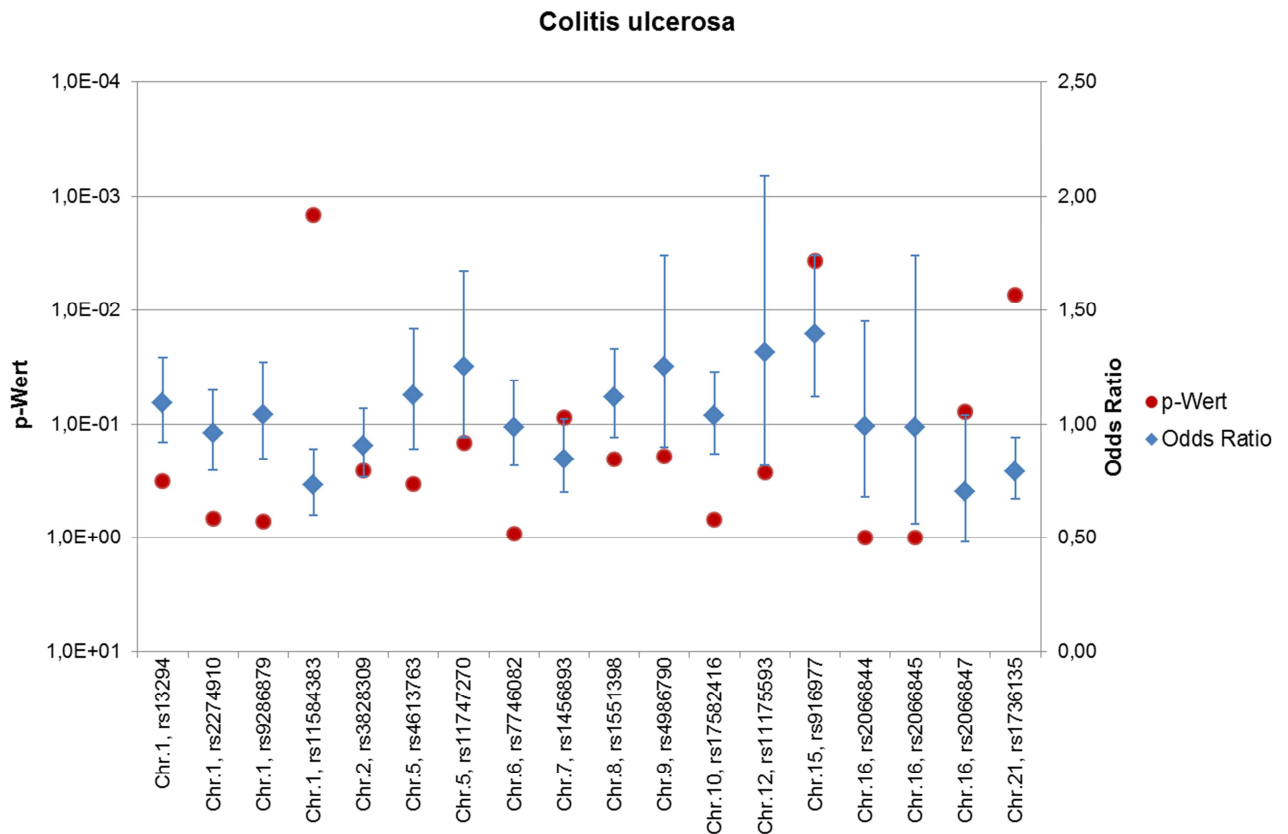


Abbildung 6.2-1: p-Werte und Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen der Minor Allele für Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe

Die p-Werte der SNPs rs 11582416, rs916977 und rs1736135 weisen auf eine Assoziation dieser SNPs mit Colitis ulcerosa hin; die Odds Ratios mit Konfidenzintervallen von jeweils > 1 oder < 1 untermauern diesen Befund.

6.2.4 Demografische Daten und Krankheitsverläufe

6.2.4.1 Daten für den SNP rs13294

Der SNP rs13294 liegt im Chromosom 1 auf q21.1 auf der Position 150,5 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *ECM1*; mit einem p-Wert von 0,317 und einer Odds Ratio von 1,091 (95 % Konfidenzintervall 0,92 - 1,29) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs13294: Colitis ulcerosa							
rs13294	Personen	Genotypen			Allele		
		1. GG	2. GA	3. AA	Allele	G	A
Literatur							
Anzahl	503	199	223	81	1006	621	385
Anteil	1,000	0,396	0,443	0,161	1,000	0,617	0,383
Kontrolle							
Anzahl	838	323	367	148	1676	1013	663
Anteil	1,000	0,385	0,438	0,177	1,000	0,604	0,396
Colitis ulcerosa							
Anzahl	408	146	184	78	816	476	340
Anteil	1,000	0,358	0,451	0,191	1,000	0,583	0,417
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,460	0,387	0,802	0,351			
OR	0,902	0,858	0,951	0,889			
CI (95 %)	0,69-1,18	0,60-1,22	0,68-1,34	0,69-1,14			

Tabelle 6.2-3: Genotypen und Allele von rs13294 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

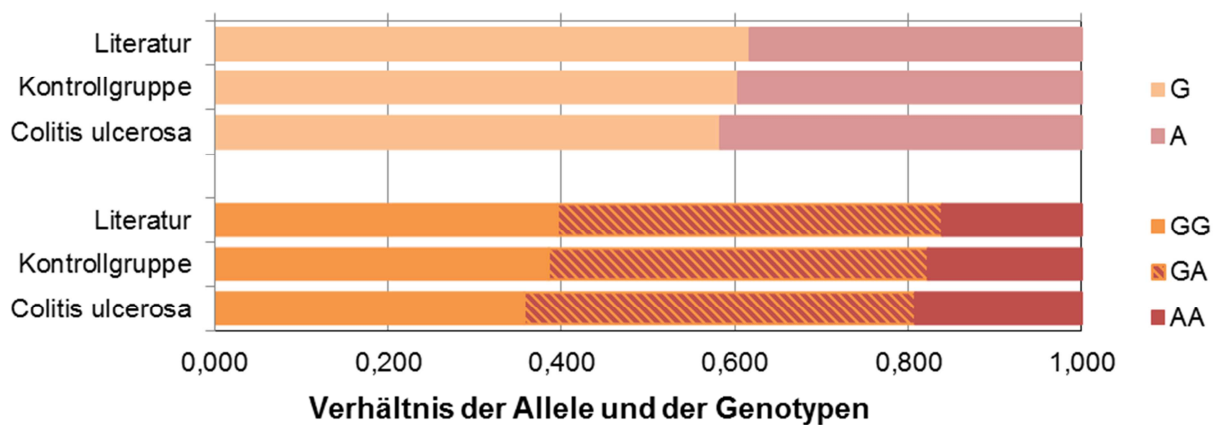


Abbildung 6.2-2: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs13294 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs13294

rs13294: Colitis ulcerosa		
rs13294	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	408	838
männlich	216	529
Anteil	52,9 %	63,1 %
Alter		
Anzahl	408	606
männlich	216	390
Anteil	52,9 %	64,4 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,0	49,6 \pm 10,2
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.2-4: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs13294

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs13294: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	408	408	224
Kontrollgruppe	838	606	496
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,61163	0,23668	0,29261
additiv	0,33278	0,17135	0,39286
dominant	0,34547	0,09255	0,16640
rezessiv	0,53131	0,64681	0,89850

Tabelle 6.2-5: Assoziation des SNPs rs13294 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die Daten liefern keinen Hinweis auf eine Assoziation des rs13294 zu Colitis ulcerosa, unabhängig vom verwendeten Vererbungsmodell.

Festen et al. (134) finden für ihre niederländische Patientengruppe mit $p = 4,60E-04$ eine Assoziation ebenso wie Fisher et al. (104) mit $2,70E-04$ für ihre britische Kohorte; das Risk Allel ist das Allel A.

Die phänotypischen Daten liefern im Fisher-Test unkorrigiert einen signifikanten Wert von $2,44E-02$; die vor Korrektur für multiples Testen aus Regressionsrechnungen erhaltenen Ergebnisse sind tabellarisch zusammengestellt.

rs13294: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	Alter bei Erstdiagnose, Rauchverhalten, Immunsuppressiva		Alter bei Erstdiagnose, Rauchverhalten, Immunsuppressiva, Alter
Phänotyp	Abszess		Abszess
Modell	p-Wert		p-Wert
genotypisch			
additiv	$2,30E-02$		
dominant			
rezessiv			
Phänotyp	Familienanamnese		Familienanamnese
Modell	p-Wert		p-Wert
genotypisch			
additiv			$2,74E-02$
dominant			
rezessiv			
Phänotyp	Immunsuppressiva		Immunsuppressiva
Modell	p-Wert		p-Wert
genotypisch	$1,14E-02$		$1,13E-02$
additiv			
dominant			
rezessiv	$3,28E-02$		$3,23E-02$

Tabelle 6.2-6: Assoziation des SNPs rs13294 zur Ausprägung der Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

6.2.4.2 Daten für den SNP rs2274910

Der SNP rs2274910 liegt im Chromosom 1 auf q23 auf der Position 160,88 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *ITLN1*; mit einem p-Wert von 0,674 und einer Odds Ratio von 0,960 (95 % Konfidenzintervall 0,80 - 1,15) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs2274910: Colitis ulcerosa							
rs2274910	Personen	Genotypen			Allele		
		1. CC	2. CT	3. TT	Allele	C	T
Literatur							
Anzahl	503	217	248	38	1006	682	324
Anteil	1,000	0,431	0,493	0,076	1,000	0,678	0,322
Kontrolle							
Anzahl	900	446	389	65	1800	1281	519
Anteil	1,000	0,496	0,432	0,072	1,000	0,712	0,288
Colitis ulcerosa							
Anzahl	407	212	162	33	814	586	228
Anteil	1,000	0,521	0,398	0,081	1,000	0,720	0,280
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,318	0,817	0,404	0,404			
OR	1,140	0,936	0,821	1,110			
CI (95 %)	0,89-1,47	0,59-1,52	0,51-1,34	0,87-1,41			

Tabelle 6.2-7: Genotypen und Allele von rs2274910 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

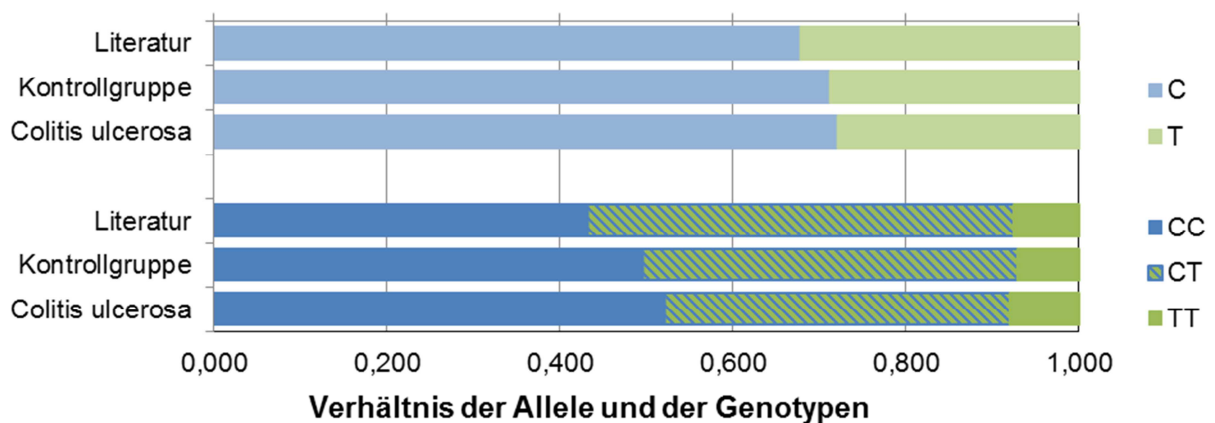


Abbildung 6.2-3: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2274910 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs2274910

rs2274910: Colitis ulcerosa		
rs2274910	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	407	900
männlich	213	568
Anteil	52,3 %	63,1 %
Alter		
Anzahl	407	669
männlich	213	430
Anteil	52,3 %	64,3 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,5 \pm 13,1	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.2-8: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs2274910

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs2274910: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	407	407	221
Kontrollgruppe	900	669	563
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,48934	0,68010	0,56454
additiv	0,66083	0,85453	0,56478
dominant	0,39646	0,60952	0,87494
rezessiv	0,57355	0,59395	0,28099

Tabelle 6.2-9: Assoziation des SNPs rs2274910 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Es besteht keine Assoziation dieses SNPs zur Colitis ulcerosa.

Auch Anderson (135) sieht mit $p = 7,90E-02$ für seine britische Kohorte keinen Zusammenhang, ebenso wenig wie McGovern (116) mit $p = 3,60E-01$ für die aus Italienern und Niederländern bestehende Subkohorte seiner Untersuchungen.

Die phänotypischen Daten liefern ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen SNP und Krankheit.

6.2.4.3 Daten für den SNP rs9286879

Der SNP rs9286879 liegt im Chromosom 1 auf q25 auf der Position 172,89 Mb (129); er lässt sich den Genen *FASLG* und *TNFSF18* zuordnen; mit einem p-Wert von 0,719 und einer Odds Ratio von 1,041 (95 % Konfidenzintervall 0,85 - 1,27) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs9286879: Colitis ulcerosa							
rs9286879	Personen	Genotypen			Allele		
		1. AA	2. GA	3. GG	Allele	A	G
Literatur							
Anzahl	503	295	180	28	1006	770	236
Anteil	1,000	0,586	0,358	0,056	1,000	0,765	0,235
Kontrolle							
Anzahl	906	560	311	35	1812	1431	381
Anteil	1,000	0,618	0,343	0,039	1,000	0,790	0,210
Colitis ulcerosa							
Anzahl	410	248	146	16	820	642	178
Anteil	1,000	0,605	0,356	0,039	1,000	0,783	0,217
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,658	1,000	1,000	0,669			
OR	0,943	0,969	1,030	0,946			
CI (95 %)	0,73-1,22	0,51-1,91	0,53-2,05	0,74-1,21			

Tabelle 6.2-10: Genotypen und Allele von rs9286879 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

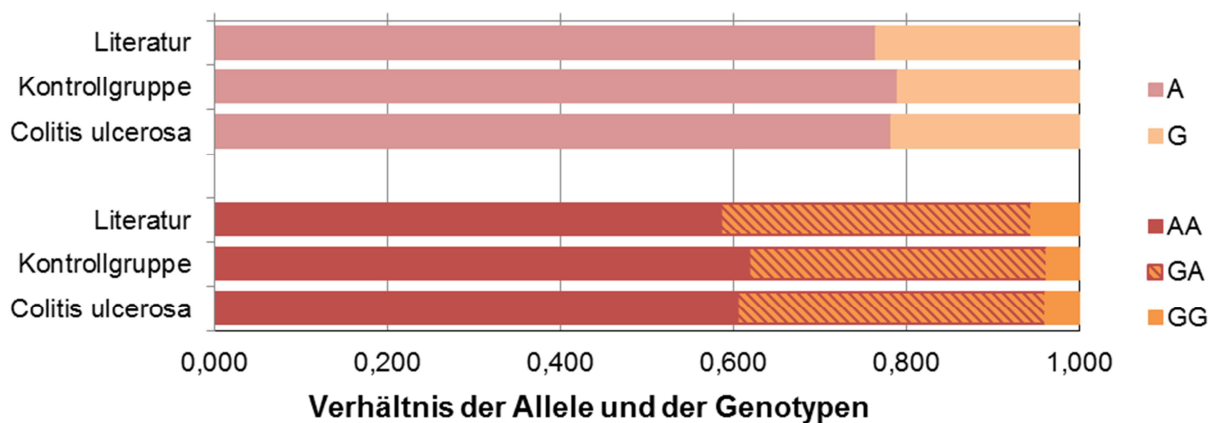


Abbildung 6.2-4: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs9286879 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs9286879

rs9286879: Colitis ulcerosa		
rs9286879	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	410	906
männlich	214	572
Anteil	52,2 %	63,1 %
Alter		
Anzahl	410	678
männlich	214	437
Anteil	52,2 %	64,5 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,5 \pm 13,0	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.2-11: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs9286879

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs9286879: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	410	410	223
Kontrollgruppe	906	678	569
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,89811	0,70261	0,46860
additiv	0,68679	0,55608	0,88750
dominant	0,64816	0,45004	0,76461
rezessiv	0,97271	0,87230	0,28462

Tabelle 6.2-12: Assoziation des SNPs rs9286879 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Mit der Statistik über die genotypischen Daten lässt sich keine Assoziation zu Colitis ulcerosa feststellen.

Die Daten von Anderson (135) mit $p = 8,00E-01$ und von McGovern (116) mit $p = 7,00E-01$ für seine Subkohorte zeigen keine Assoziation zur Colitis ulcerosa.

Bei der Analyse der phänotypischen Daten mit dem Fisher-Test zeigt sich ein höheres Risiko für Operationen bei heterozygoten Patienten (15 von 101 Personen) im Vergleich zu bezüglich des Protective Allels A homozygoten Patienten (8 von 138 Patienten). Bezüglich des Risk Allels G homozygote Patienten sind nur 8 Patienten charakterisiert, von denen keiner operiert ist.

6.2.4.4 Daten für den SNP rs11584383

Der SNP rs11584383 liegt im Chromosom 1 auf q32.1 auf der Position 200,97 Mb (129); er ist dem Gen *KIF21B* zugeordnet; mit einem p-Wert von $1,45 \cdot 10^{-3}$ und einer Odds Ratio von 0,731 (95 % Konfidenzintervall 0,60 - 0,89) zeigt er eine leichte Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs11584383: Colitis ulcerosa							
rs11584383	Personen	Genotypen			Allele		
		1. TT	2. CT	3. CC	Allele	T	C
Literatur							
Anzahl	503	245	217	41	1006	707	299
Anteil	1,000	0,487	0,431	0,082	1,000	0,703	0,297
Kontrolle							
Anzahl	902	463	359	80	1804	1285	519
Anteil	1,000	0,513	0,398	0,089	1,000	0,712	0,288
Colitis ulcerosa							
Anzahl	410	252	129	29	820	633	187
Anteil	1,000	0,615	0,315	0,071	1,000	0,772	0,228
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	1,29E-03	0,083	1,000	6,52E-04			
OR	1,510	1,500	0,991	1,510			
CI (95 %)	1,20-1,97	0,94-2,45	0,61-1,65	1,20-1,93			

Tabelle 6.2-13: Genotypen und Allele von rs11584383 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

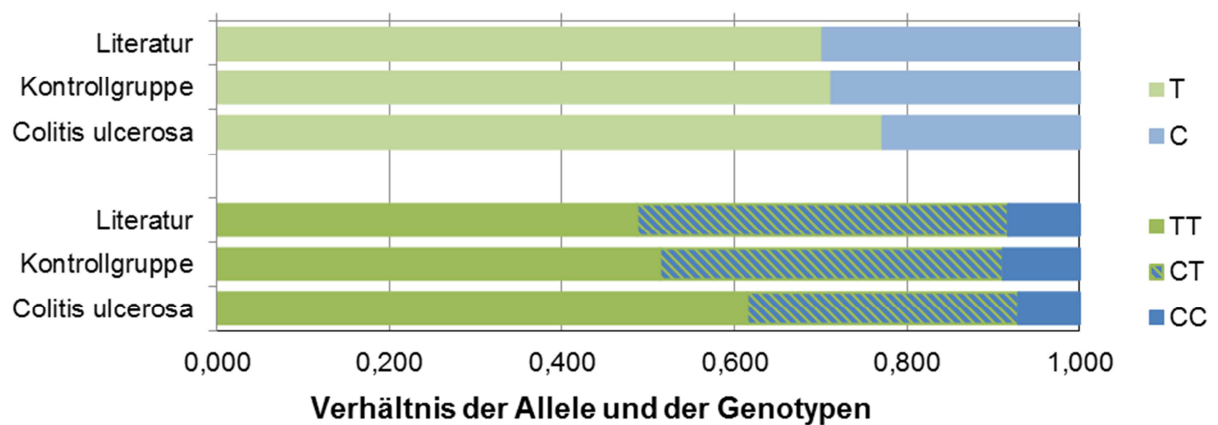


Abbildung 6.2-5: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs11584383 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs11584383

rs11584383: Colitis ulcerosa		
rs11584383	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	410	902
männlich	216	569
Anteil	52,7 %	63,1 %
Alter		
Anzahl	410	672
männlich	216	432
Anteil	52,7 %	64,3 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert ± s	46,4±13,0	49,6±9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.2-14: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs11584383

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs11584383: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	410	410	223
Kontrollgruppe	902	672	564
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	2,80E-03	2,25E-03	2,21E-02
additiv	1,95E-03	1,57E-03	7,56E-03
dominant	6,56E-04	5,16E-04	8,11E-03
rezessiv	0,27560	0,25811	0,14912

Tabelle 6.2-15: Assoziation des SNPs rs2274910 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die über die Allelfrequenzen gefundene Assoziation dieses SNPs wird stärker herausgearbeitet über die Verwendung von Vererbungsmodellen (außer dem rezessiven) und auch von Kovariablen. Insbesondere beim dominanten Vererbungsmodell sind die Werte auch nach der Korrektur für multiples Testen noch signifikant. Das Risk Allel ist das Major Allel C bzw. das Minor Allel T wirkt als Protective Allel.

Diese Assoziation finden auch Anderson (135) mit $p = 5,71E-05$ und McGovern (116) mit $p = 1,17E-05$ für ihre jeweilige Kohorte bzw. Subkohorte.

Die phänotypischen Daten liefern keinen Hinweis auf einen Einfluss bezüglich dieses SNPs.

6.2.4.5 Daten für den SNP rs3828309

Der SNP rs3828309 liegt im Chromosom 2 auf q37.1 auf der Position 233,27 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *ATG16L1*; mit einem p-Wert von 0,255 und einer Odds Ratio von 0,906 (95 % Konfidenzintervall 0,77 - 1,07) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs3828309: Colitis ulcerosa							
rs3828309	Personen	Genotypen			Allele		
		1. CC	2. CT	3. TT	Allele	C	T
Literatur							
Anzahl	503	141	258	104	1006	540	466
Anteil	1,000	0,280	0,513	0,207	1,000	0,537	0,463
Kontrolle							
Anzahl	899	244	439	216	1798	927	871
Anteil	1,000	0,271	0,488	0,240	1,000	0,516	0,484
Colitis ulcerosa							
Anzahl	410	121	201	88	820	443	377
Anteil	1,000	0,295	0,490	0,215	1,000	0,540	0,460
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,575	0,276	0,451	0,388			
OR	1,080	1,220	1,120	1,120			
CI (95 %)	0,81-1,44	0,86-1,72	0,83-1,54	0,86-1,47			

Tabelle 6.2-16: Genotypen und Allele von rs3828309 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

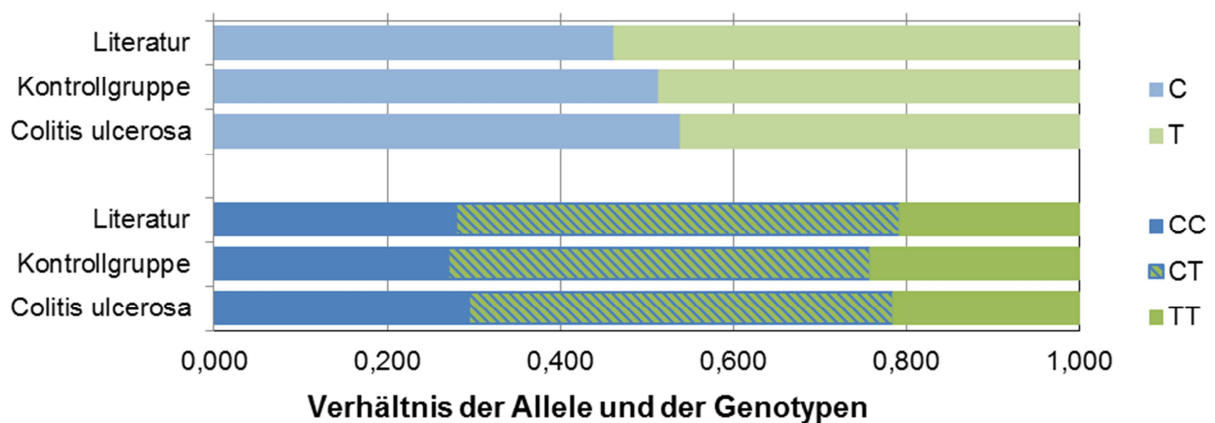


Abbildung 6.2-6: Verhältnis der Allele und der Allelkombinationen von rs3828309 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs3828309

rs3828309: Colitis ulcerosa		
rs3828309	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	410	899
männlich	218	567
Anteil	53,2 %	63,1 %
Alter		
Anzahl	410	673
männlich	218	432
Anteil	53,2 %	64,2 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,0	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.2-17: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs3828309

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs3828309: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	410	410	224
Kontrollgruppe	899	673	561
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,50354	0,49519	0,15066
additiv	0,24597	0,23623	0,06034
dominant	0,37509	0,31962	0,17778
rezessiv	0,30861	0,34547	0,08358

Tabelle 6.2-18: Assoziation des SNPs rs3828309 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Für diesen SNP lässt sich keine Assoziation zur Colitis ulcerosa nachweisen.

Mit p-Werten von 4,00E-01 bzw. 6,70E-01 sehen auch Waterman (132) für seine kanadischen Patienten und McGovern (116) für seine italienisch-niederländische Subkohorte keine Assoziation.

Für Proktitis (E1 nach Montreal-Klassifikation) wirkt das Minor Allel T als Protective Allel; die statistische Signifikanz verschwindet jedoch nach Bonferroni-Korrektur. Regressionsanalysen zeigen keine signifikanten Werte.

6.2.4.6 Daten für den SNP rs4613763

Der SNP rs4613763 liegt im Chromosom 5 auf p13.1 auf der Position 40,39 Mb (129); er ist dem Gen *PTGER4* zugeordnet; mit einem p-Wert von 0,338 und einer Odds Ratio von 1,125 (95 % Konfidenzintervall 0,89 - 1,42) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs4613763: Colitis ulcerosa							
rs4613763	Personen	Genotypen			Allele		
		1. TT	2. CT	3. CC	Allele	T	C
Literatur							
Anzahl	503	379	113	11	1006	871	135
Anteil	1,000	0,753	0,225	0,022	1,000	0,866	0,134
Kontrolle							
Anzahl	905	678	203	24	1810	1559	251
Anteil	1,000	0,749	0,224	0,027	1,000	0,861	0,139
Colitis ulcerosa							
Anzahl	414	300	101	13	828	701	127
Anteil	1,000	0,725	0,244	0,031	1,000	0,847	0,153
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,436	0,588	0,854	0,344			
OR	0,889	0,817	0,919	0,881			
CI (95 %)	0,67-1,18	0,39-1,77	0,43-2,05	0,67-1,16			

Tabelle 6.2-19: Genotypen und Allele von rs4613763 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

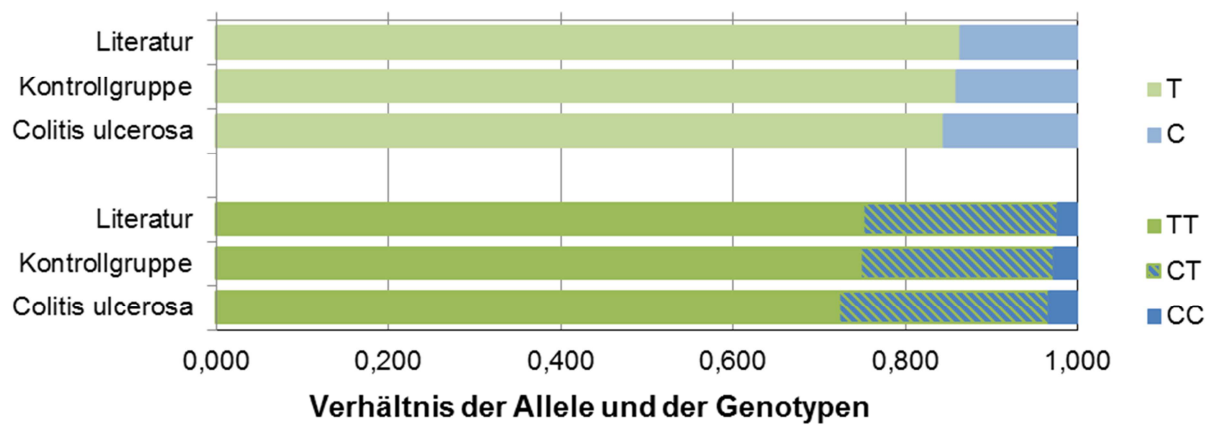


Abbildung 6.2-7: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs4613763 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs4613763

rs4613763: Colitis ulcerosa		
rs4613763	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	414	905
männlich	220	570
Anteil	53,1 %	63,0 %
Alter		
Anzahl	414	673
männlich	220	431
Anteil	53,1 %	64,0 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,1	49,7 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.2-20: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs4613763

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs4613763: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	414	414	227
Kontrollgruppe	905	673	561
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,62525	0,22555	0,69472
additiv	0,33173	0,15056	0,49242
dominant	0,34512	0,09466	0,63938
rezessiv	0,61870	0,93347	0,39540

Tabelle 6.2-21: Assoziation des SNPs rs4613763 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die statistischen Daten zeigen keinen Zusammenhang zwischen diesem SNP und der Colitis ulcerosa.

Für seine Subkohorte stellt McGovern (116) mit einem p-Wert von $2,81E-04$ eine Assoziation dieses SNPs zur Colitis ulcerosa fest.

Der Fisher-Test zeigt bezüglich Operationen das Major Allel T als Protective Allel, bei dessen Homozygotie die Wahrscheinlichkeit für eine Operation geringer ist als bei heterozygoten Patienten ($p = 3,61E-03$). Allerdings lässt sich Homozygotie bezüglich des Minor Allels nicht bewerten, da von den 7 charakterisierten Patienten keiner operiert worden ist. Die Regressionsrechnung mit 4 Kovariablen und dem dominanten Vererbungsmodell bestätigt die erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Operation mit einem p-Wert von $4,24E-02$.

6.2.4.7 Daten für den SNP rs11747270

Der SNP rs11747270 liegt im Chromosom 5 auf q33.1 auf der Position 150,88 Mb (129); er ist dem Gen *IRGM* zugeordnet; mit einem p-Wert von 0,147 und einer Odds Ratio von 1,251 (95 % Konfidenzintervall 0,94 - 1,67) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs11747270: Colitis ulcerosa							
rs11747270	Personen	Genotypen			Allele		
		1. AA	2. GA	3. GG	Allele	A	G
Literatur							
Anzahl	503	400	197	4	1006	899	107
Anteil	1,000	0,795	0,197	0,008	1,000	0,894	0,106
Kontrolle							
Anzahl	846	720	115	11	1692	1555	137
Anteil	1,000	0,851	0,136	0,013	1,000	0,919	0,081
Colitis ulcerosa							
Anzahl	398	332	53	13	796	717	79
Anteil	1,000	0,834	0,133	0,033	1,000	0,901	0,099
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	1,000	2,58E-02	3,84E-02	0,450			
OR	1,000	0,391	0,392	0,880			
CI (95 %)	0,70-1,45	0,16-0,96	0,15-1,02	0,63-1,24			

Tabelle 6.2-22: Genotypen und Allele von rs11747270 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

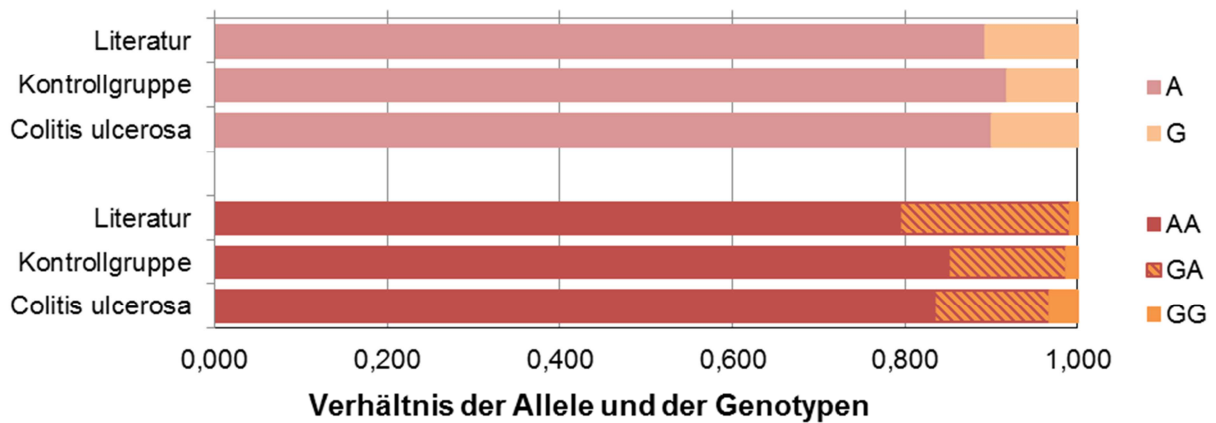


Abbildung 6.2-8: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs11747270 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs11747270

rs11747270: Colitis ulcerosa		
rs11747270	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	398	846
männlich	208	533
Anteil	52,3 %	63,0 %
Alter		
Anzahl	398	617
männlich	208	396
Anteil	52,3 %	64,2 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,0	49,7 \pm 10,1
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.2-23: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs11747270

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs11747270: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	398	398	217
Kontrollgruppe	846	617	507
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,07747	9,55E-03	2,70E-03
additiv	0,15973	0,35742	0,40817
dominant	0,44193	0,98112	0,81194
rezessiv	2,31E-02	6,50E-03	2,25E-03

Tabelle 6.2-24: Assoziation des SNPs rs11747270 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

In der Genotypisierung zeigt sich bei Homozygotie bezüglich Allel G eine erhöhte Affinität zur Krankheit. Diesen Befund unterstützt das rezessive Vererbungsmodell; auch Waterman (132) sieht für seine kanadische Kohorte mit $p = 1,00E-03$ eine Assoziation zur Colitis ulcerosa.

Der einfache Fisher-Test mit den genotypischen Daten zeigt eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine extraintestinale Manifestation der Krankheit für Patienten, die homozygot bezüglich des Risk Allels G sind. Eine multinomiale Rechnung liefert für das genotypische und für das additive Vererbungsmodell mit drei und mit vier Kovariablen mit einem unkorrigierten p-Wert von $4,20E-02$ einen schwachen Zusammenhang mit der Colitis ulcerosa.

6.2.4.8 Daten für den SNP rs7746082

Der SNP rs7746082 liegt im Chromosom 6 auf q21 auf der Position 105,99 Mb (129); er liegt auf dem Gen *ATG5*; mit einem p-Wert von 0,925 und einer Odds Ratio von 0,988 (95 % Konfidenzintervall 0,82 - 1,19) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs7746082: Colitis ulcerosa							
rs7746082	Personen	Genotypen			Allele		
		1. GG	2. CG	3. CC	Allele	G	C
Literatur							
Anzahl	503	261	191	51	1006	713	293
Anteil	1,000	0,519	0,380	0,101	1,000	0,709	0,291
Kontrolle							
Anzahl	834	410	332	92	1668	1152	516
Anteil	1,000	0,492	0,398	0,110	1,000	0,691	0,309
Colitis ulcerosa							
Anzahl	383	192	147	44	766	531	235
Anteil	1,000	0,501	0,384	0,115	1,000	0,693	0,307
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,692	0,919	0,753	0,758			
OR	1,060	0,979	0,926	1,040			
CI (95 %)	0,81-1,38	0,65-1,50	0,61-1,43	0,81-1,33			

Tabelle 6.2-25: Genotypen und Allele von rs7746082 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

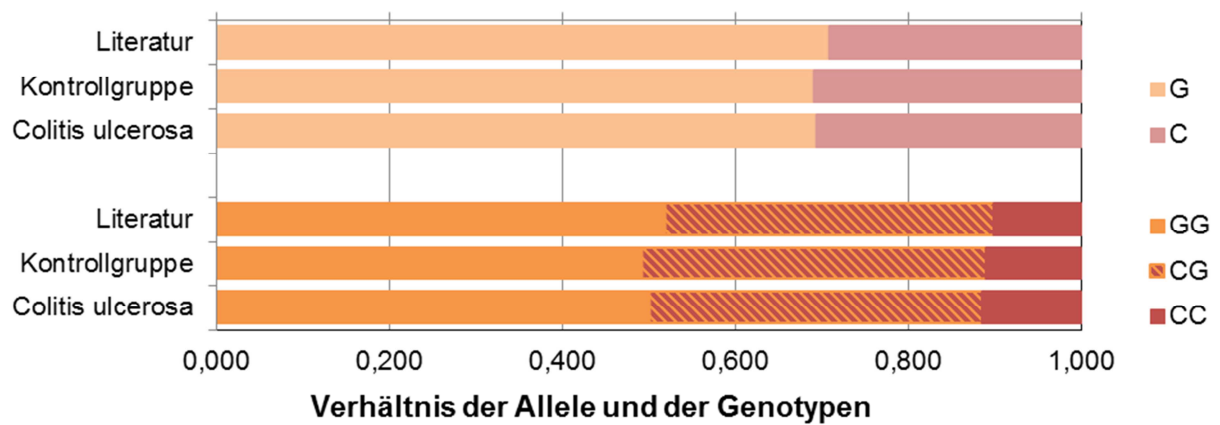


Abbildung 6.2-9: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs7746082 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs7746082

rs7746082: Colitis ulcerosa		
rs7746082	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	383	834
männlich	207	522
Anteil	54,0 %	62,6 %
Alter		
Anzahl	383	604
männlich	207	385
Anteil	54,0 %	63,7 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,7 \pm 13,4	49,7 \pm 10,1
Bereich	13-88	24-74
Median	46	48

Tabelle 6.2-26: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs7746082

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs7746082: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	383	383	216
Kontrollgruppe	834	604	497
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,88913	0,79007	0,68062
additiv	0,90249	0,54269	0,38810
dominant	0,75332	0,49257	0,39936
rezessiv	0,81419	0,82020	0,59278

Tabelle 6.2-27: Assoziation des SNPs rs7746082 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die Statistik ergibt keine Hinweise auf eine Assoziation zu Colitis ulcerosa; auch die phänotypischen Daten zeigen keinen Zusammenhang.

Auch Anderson (135) sieht für seine britische Kohorte keine Assoziation; McGovern (116) hingegen findet mit $p = 1,30E-04$ eine Assoziation für seine Kohorte, bestehend aus US-Amerikanern und Schweden, nicht jedoch für die italienisch-niederländische Subkohorte mit $p = 4,60E-01$.

6.2.4.9 Daten für den SNP rs1456893

Der SNP rs1456893 liegt im Chromosom 7 auf p12 auf der Position 50,23 Mb (129); er kann dem Gen *IKZF1* zugeordnet werden; mit einem p-Wert von 0,089 und einer Odds Ratio von 0,846 (95 % Konfidenzintervall 0,70 - 1,02) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs1456893: Colitis ulcerosa							
rs1456893	Personen	Genotypen			Allele		
		1. AA	2. AG	3. GG	Allele	A	G
Literatur							
Anzahl	503	241	217	45	1006	699	307
Anteil	1,000	0,479	0,431	0,089	1,000	0,695	0,305
Kontrolle							
Anzahl	904	455	387	62	1808	1297	511
Anteil	1,000	0,503	0,428	0,069	1,000	0,717	0,283
Colitis ulcerosa							
Anzahl	410	230	155	25	820	615	205
Anteil	1,000	0,561	0,378	0,061	1,000	0,750	0,250
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,063	0,399	1,000	0,057			
OR	1,260	1,250	0,993	1,260			
CI (95 %)	0,98-1,63	0,75-2,14	0,59-1,71	0,99-1,61			

Tabelle 6.2-28: Genotypen und Allele von rs1456893 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

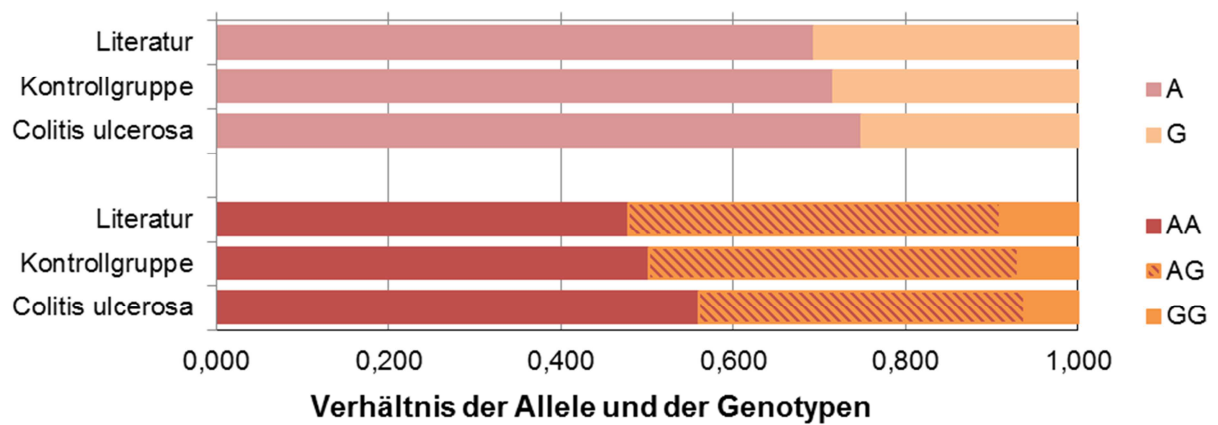


Abbildung 6.2-10: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs1456893 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs1456893

rs1456893: Colitis ulcerosa		
rs1456893	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	410	904
männlich	218	569
Anteil	53,2 %	62,9 %
Alter		
Anzahl	410	673
männlich	218	431
Anteil	53,2 %	64,0 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,0	49,7 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.2-29: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs1456893

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs1456893: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	410	410	226
Kontrollgruppe	904	673	562
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,15214	0,15802	0,10474
additiv	0,07587	0,06833	0,15502
dominant	0,05276	0,05608	0,05431
rezessiv	0,60751	0,48274	0,79695

Tabelle 6.2-30: Assoziation des SNPs rs1456893 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die Statistik zeigt keinen Zusammenhang zwischen SNP und Krankheit. In der Literatur werden nur schwache Assoziationen berichtet: Anderson (135) berichtet für seine britische Kohorte einen p-Wert von $1,30E-02$; McGovern (116) erhält für die niederländisch-italienische Patientengruppe $p = 9,05E-04$.

Die phänotypischen Patientendaten zeigen im unkorrigierten Fisher-Test eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von $p = 2,79E-02$ für das Auftreten von Abszessen bei Homozygotie bezüglich des Allels G; für extraintestinale Manifestationen der Krankheit ist das Risiko leicht vermindert. Eine multinomiale Regressionsrechnung mit drei und mit vier Kovariablen bestätigt mit $p = 1,38E-02$ bzw. $p = 1,15E-02$ den Befund für Abszesse, allerdings nur bei Verwendung eines rezessiven Vererbungsmodells.

6.2.4.10 Daten für den SNP rs1551398

Der SNP rs1551398 liegt im Chromosom 8 auf q24.1 auf der Position 125,53 Mb (129); er kann den Genen *CUL2/CREM* zugeordnet werden; mit einem p-Wert von 0,204 und einer Odds Ratio von 1,118 (95 % Konfidenzintervall 0,94 - 1,33) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs1551398: Colitis ulcerosa							
rs1551398	Personen	Genotypen			Allele		
		1. TT	2. TC	3. CC	Allele	T	C
Literatur							
Anzahl	503	200	235	68	1006	635	371
Anteil	1,000	0,398	0,467	0,135	1,000	0,631	0,369
Kontrolle							
Anzahl	902	372	422	108	1804	1166	638
Anteil	1,000	0,412	0,468	0,120	1,000	0,646	0,354
Colitis ulcerosa							
Anzahl	411	163	184	64	822	510	312
Anteil	1,000	0,397	0,448	0,156	1,000	0,620	0,380
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	1,000	0,111	0,096	0,628			
OR	1,000	0,740	0,736	0,936			
CI (95 %)	0,77-1,30	0,51-1,08	0,51-1,07	0,73-1,20			

Tabelle 6.2-31: Genotypen und Allele von rs1551398 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

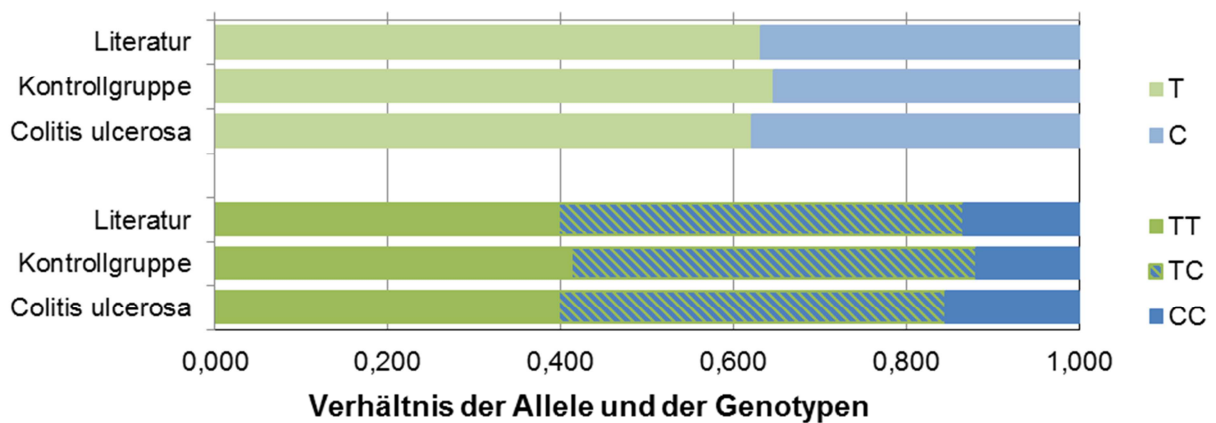


Abbildung 6.2-11: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs1551398 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs1551398

rs1551398: Colitis ulcerosa		
rs1551398	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	411	902
männlich	215	570
Anteil	52,3 %	63,2 %
Alter		
Anzahl	411	673
männlich	215	433
Anteil	52,3 %	64,3 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,5 \pm 12,9	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	46	48

Tabelle 6.2-32: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs1551398

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs1551398: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	411	411	224
Kontrollgruppe	902	673	565
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,20898	0,07619	2,96E-02
additiv	0,20054	0,15625	0,22026
dominant	0,58846	0,68227	0,96125
rezessiv	0,07388	2,39E-02	1,09E-02

Tabelle 6.2-33: Assoziation des SNPs rs1551398 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Für diesen SNP lässt sich keine Assoziation zur Colitis ulcerosa nachweisen, da die Signifikanz der Assoziation nach Korrektur für multiples Testen verschwindet. Auch in der Literatur wird nicht über eine Suszeptibilität zu Colitis ulcerosa berichtet.

6.2.4.11 Daten für den SNP rs4986790

Der SNP rs4986790 liegt im Chromosom 9 auf q33 auf der Position 117,71 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *TLR4*; mit einem p-Wert von 0,190 und einer Odds Ratio von 1,251 (95 % Konfidenzintervall 0,90 - 1,74) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs4986790: Colitis ulcerosa							
rs4986790	Personen	Genotypen			Allele		
		1. AA	2. AG	3. GG	Allele	A	G
Literatur							
Anzahl	503	449	51	3	1006	949	57
Anteil	1,000	0,893	0,101	0,006	1,000	0,943	0,057
Kontrolle							
Anzahl	909	807	100	2	1818	1714	104
Anteil	1,000	0,888	0,110	0,002	1,000	0,943	0,057
Colitis ulcerosa							
Anzahl	411	355	54	2	822	764	58
Anteil	1,000	0,864	0,131	0,005	1,000	0,929	0,071
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,267	0,590	0,615	0,234			
OR	0,815	0,440	0,542	0,801			
CI (95 %)	0,57-1,18	0,03-6,10	0,04-7,67	0,56-1,16			

Tabelle 6.2-34: Genotypen und Allele von rs4986790 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

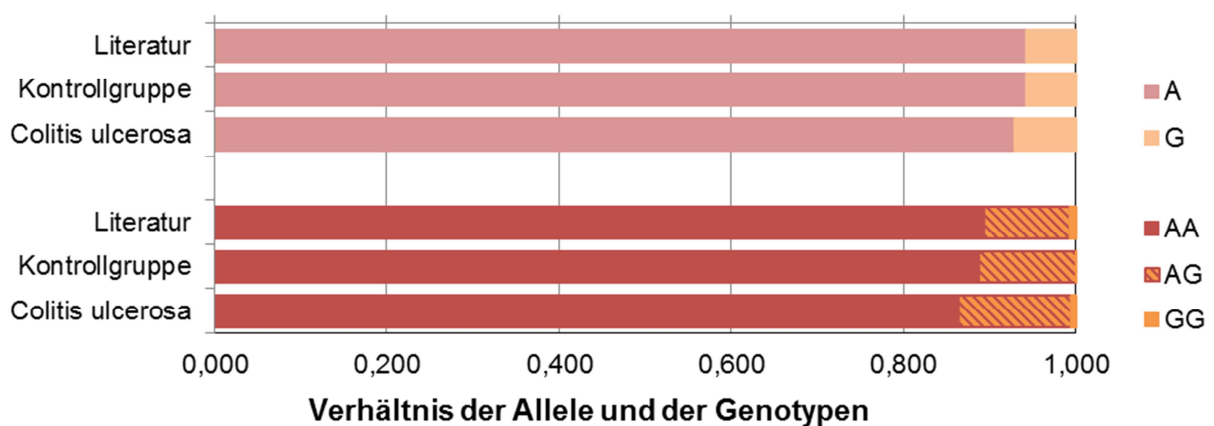


Abbildung 6.2-12: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs4986790 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs4986790

rs4986790: Colitis ulcerosa		
rs4986790	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	411	909
männlich	218	573
Anteil	53,0 %	63,0 %
Alter		
Anzahl	411	677
männlich	218	434
Anteil	53,0 %	64,1 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,0	49,7 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.2-35: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs4986790

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs4986790: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	411	411	227
Kontrollgruppe	909	677	564
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,38952	0,65290	0,61297
additiv	0,18364	0,35713	0,31922
dominant	0,21342	0,37466	0,33869
rezessiv	0,42660	0,68209	0,64624

Tabelle 6.2-36: Assoziation des SNPs rs4986790 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Zwischen diesem SNP und Colitis ulcerosa ist kein Zusammenhang festzustellen; auch aus der Literatur sind keine Daten bekannt.

Für eine statistisch relevante Auswertung ist die Häufigkeit des Allels G zu gering, insbesondere für Homozygotie.

6.2.4.12 Daten für den SNP rs17582416

Der SNP rs17582416 liegt im Chromosom 10 auf p11.2 auf der Position 35,0 Mb (129); er kann den Genen *CUL2/CREM* zugeordnet werden; mit einem p-Wert von 0,693 und einer Odds Ratio von 1,035 (95 % Konfidenzintervall 0,87 - 1,23) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs17582416: Colitis ulcerosa							
rs17582416	Personen	Genotypen			Allele		
		1. TT	2. GT	3. GG	Allele	T	G
Literatur							
Anzahl	503	206	232	65	1006	644	362
Anteil	1,000	0,410	0,461	0,129	1,000	0,640	0,360
Kontrolle							
Anzahl	902	385	390	127	1804	1160	644
Anteil	1,000	0,427	0,432	0,141	1,000	0,643	0,357
Colitis ulcerosa							
Anzahl	411	174	174	63	822	522	300
Anteil	1,000	0,423	0,423	0,153	1,000	0,635	0,365
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,949	0,652	0,588	0,952			
OR	1,010	0,911	0,900	0,986			
CI (95 %)	0,78-1,32	0,63-1,32	0,63-1,30	0,77-1,26			

Tabelle 6.2-37: Genotypen und Allele von rs17582416 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

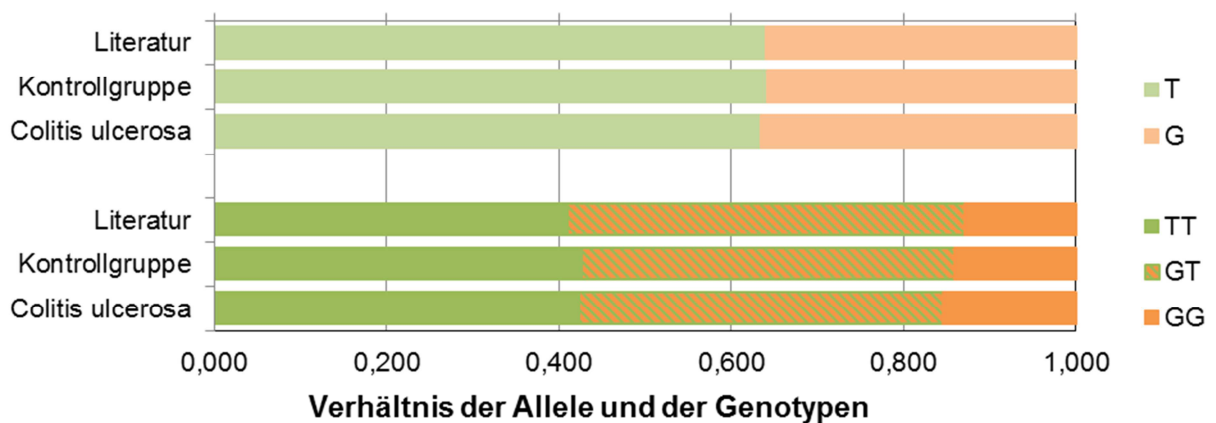


Abbildung 6.2-13: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs17582416 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs17582416

rs17582416: Colitis ulcerosa		
rs17582416	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	411	902
männlich	218	568
Anteil	53,0 %	63,0 %
Alter		
Anzahl	411	671
männlich	218	430
Anteil	53,0 %	64,1 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,1	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.2-38: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs17582416

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs17582416: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	411	411	225
Kontrollgruppe	902	671	562
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,83417	0,98816	0,95435
additiv	0,70211	0,88545	0,77209
dominant	0,90609	0,87830	0,83593
rezessiv	0,55103	0,94117	0,77510

Tabelle 6.2-39: Assoziation des SNPs rs17562416 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Eine Assoziation von SNP und Krankheit ist nicht festzustellen; auch Waterman (132) sieht für seine kanadische Kohorte keinen Zusammenhang. Anderson (135) findet mit $p = 4,27E-04$ für die Kohorte aus britischen Patienten eine deutliche Suszeptibilität zur Colitis ulcerosa, während McGovern (116) für die niederländisch-italienische Subkohorte mit $p = 4,00E-02$ eine sehr leichte, für die Gesamtkohorte mit $1,60E-02$ eine etwas stärkere Assoziation findet. Im Fisher-Test und bei der multinomialen Regression mit genotypischem Vererbungsmodell finden sich für die Familienanamnese p-Werte um $2E-02$.

6.2.4.13 Daten für den SNP rs11175593

Der SNP rs11175593 liegt im Chromosom 12 auf q12 auf der Position 40,21 Mb (129); er lässt sich den Genen *LRRK2* und *MUC19* zuordnen; mit einem p-Wert von 0,265 und einer Odds Ratio von 1,314 (95 % Konfidenzintervall 0,82 - 2,09) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs11175593: Colitis ulcerosa							
rs11175593	Personen	Genotypen			Allele		
		1. CC	2. CT	3. TT	Allele	C	T
Literatur							
Anzahl	503	485	18	0	1006	988	18
Anteil	1,000	0,964	0,036	0,000	1,000	0,982	0,018
Kontrolle							
Anzahl	909	860	49	0	1818	1769	49
Anteil	1,000	0,946	0,054	0,000	1,000	0,973	0,027
Colitis ulcerosa							
Anzahl	413	386	25	2	826	797	29
Anteil	1,000	0,935	0,061	0,005	1,000	0,965	0,035
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,607	0,097	0,123	0,444			
OR	0,880	0,000	0,000	0,815			
CI (95 %)	0,52-1,51	0,00-2,40	0,00-2,90	0,49-1,38			

Tabelle 6.2-40: Genotypen und Allele von rs11175593 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

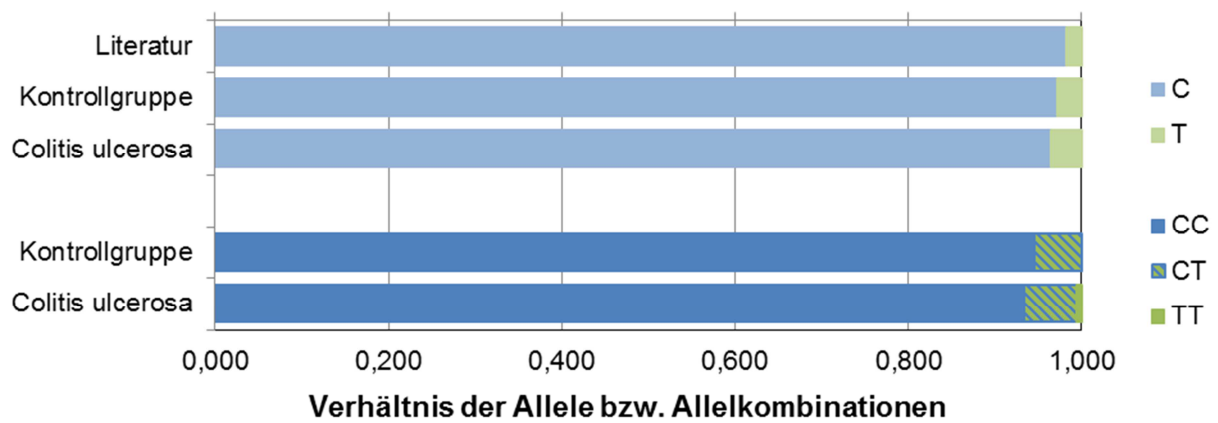


Abbildung 6.2-14: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs11175583 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs11175593

rs11175593: Colitis ulcerosa		
rs11175593	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	413	909
männlich	217	575
Anteil	52,5 %	63,3 %
Alter		
Anzahl	413	678
männlich	217	437
Anteil	52,5 %	64,5 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,6 \pm 13,1	49,6 \pm 9,6
Bereich	13-88	24-74
Median	46	48

Tabelle 6.2-41: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs11175593

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs11175593: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	413	413	225
Kontrollgruppe	909	678	569
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,08573	0,18098	0,35360
additiv	0,25750	0,29137	0,57462
dominant	0,40703	0,41158	0,74281
rezessiv	0,96974	0,97106	0,99633

Tabelle 6.2-42: Assoziation des SNPs rs11175593 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Es lässt sich keine Assoziation des SNPs zur Colitis ulcerosa zeigen; auch aus der Literatur sind keine Daten bekannt.

Die statistische Auswertung der phänotypischen Patientendaten ist wenig zielführend, da die Anzahl von Patienten mit dem Minor Allel T und insbesondere mit Homozygotie bezüglich dieses Allels sehr gering ist.

6.2.4.14 Daten für den SNP rs916977

Der SNP rs916977 liegt im Chromosom 15 auf q13 auf der Position 28,27 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *HERC2*; mit einem p-Wert von $3,71 \cdot 10^{-3}$ und einer Odds Ratio von 1,395 (95 % Konfidenzintervall 1,12 - 1,74) zeigt er eine leichte Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs916977: Colitis ulcerosa							
rs916977	Personen	Genotypen			Allele		
		1. GG	2. GA	3. AA	Allele	G	A
Literatur							
Anzahl	503	309	153	41	1006	771	235
Anteil	1,000	0,614	0,304	0,082	1,000	0,766	0,234
Kontrolle							
Anzahl	907	671	216	20	1814	1558	256
Anteil	1,000	0,740	0,238	0,022	1,000	0,859	0,141
Colitis ulcerosa							
Anzahl	413	275	122	16	826	672	154
Anteil	1,000	0,666	0,295	0,039	1,000	0,814	0,186
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	1,96E-02	0,062	0,365	6,87E-03			
OR	0,726	0,513	0,707	0,701			
CI (95 %)	0,55-0,95	0,25-1,08	0,33-1,52	0,54-0,91			

Tabelle 6.2-43: Genotypen und Allele von rs916977 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

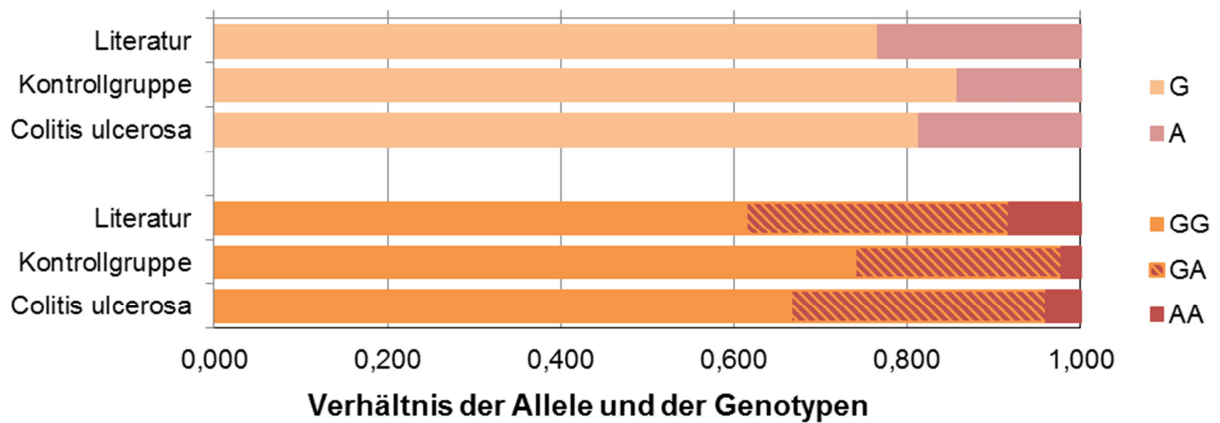


Abbildung 6.2-15: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs916977 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs916977

rs916977: Colitis ulcerosa		
rs916977	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	413	907
männlich	218	573
Anteil	52,8 %	63,2 %
Alter		
Anzahl	413	675
männlich	218	434
Anteil	52,8 %	64,3 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,4 \pm 13,1	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.2-44: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs916977

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs916977: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	413	413	226
Kontrollgruppe	907	675	562
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	1,45E-02	0,10435	0,14770
additiv	3,38E-03	3,34E-02	4,91E-02
dominant	5,82E-03	3,92E-02	0,05593
rezessiv	0,08836	0,27344	0,28954

Tabelle 6.2-45: Assoziation des SNPs rs916977 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Aus den Allelfrequenzen zeigt sich kein Zusammenhang des rs916977 mit Colitis ulcerosa; die Statistik der Genotypen liefert eine schwache Assoziation, die allerdings bei Verwendung des additiven Vererbungsmodells verstärkt wird. Franke (122) berichtet für seine norddeutsche Patientenkohorte mit einem p-Wert von $3,32E-06$ über eine deutliche Assoziation; für andere Patientenkohorten wurde keine Assoziation publiziert.

Aus den phänotypischen Daten folgt eine erhöhte Häufigkeit von Abszessen für Träger des Risk Allels A; aus dem Fisher-Test errechnet sich ein p von $2,50E-02$, die multinomiale Regression liefert bei Verwendung dreier Kovariablen und einem genotypischen bzw. einem dominanten Vererbungsmodell p-Werte von $7,82E-03$ bzw. $9,86E-03$. Statistisch problematisch ist jedoch die geringe Patientenzahl mit Allel A.

6.2.4.15 Daten für den SNP rs2066844

Der SNP rs2066844 liegt im Chromosom 16 auf q12.1 auf der Position 50,71 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens NOD2; mit einem p-Wert von 1,00 und einer Odds Ratio von 0,992 (95 % Konfidenzintervall 0,68 - 1,45) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs2066844: Colitis ulcerosa							
rs2066844	Personen	Genotypen			Allele		
		1. CC	2. CT	3. TT	Allele	C	T
Literatur							
Anzahl	503	453	49	2	1006	955	51
Anteil	1,000	0,901	0,097	0,002	1,000	0,949	0,051
Kontrolle							
Anzahl	908	822	84	2	1816	1728	88
Anteil	1,000	0,905	0,093	0,002	1,000	0,952	0,048
Colitis ulcerosa							
Anzahl	416	382	28	6	832	792	40
Anteil	1,000	0,918	0,067	0,014	1,000	0,952	0,048
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,165	1,56E-02	6,42E-03	0,472			
OR	1,390	0,155	0,114	1,180			
CI (95 %)	0,88-2,26	0,02-0,87	0,01-0,68	0,77-1,84			

Tabelle 6.2-46: Genotypen und Allele von rs2066844 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

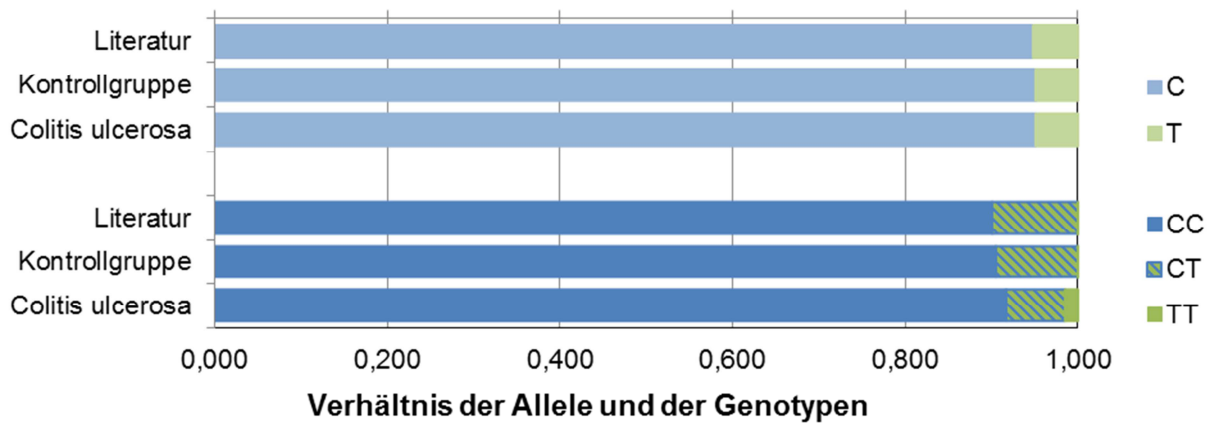


Abbildung 6.2-16: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2066844 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs2066844

rs2066844: Colitis ulcerosa		
rs2066844	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	416	908
männlich	220	574
Anteil	52,9 %	63,2 %
Alter		
Anzahl	416	676
männlich	220	435
Anteil	52,9 %	64,3 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,6 \pm 13,2	49,7 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	46	48

Tabelle 6.2-47: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs2066844

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs2066844: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	412	412	226
Kontrollgruppe	903	674	562
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	2,26E-02	1,91E-02	0,18933
additiv	6,62E-03	5,24E-03	0,12693
dominant	2,82E-02	1,16E-02	0,40425
rezessiv	2,55E-02	0,05191	0,08224

Tabelle 6.2-48: Assoziation des SNPs rs2066844 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Das additive Vererbungsmodell zeigt eine Verbindung des SNPs rs2066844 mit Colitis ulcerosa; mit dem Rauchverhalten als zusätzlicher Kovariante schwindet die Signifikanz dieses Zusammenhangs. In der Literatur finden sich keine Daten über eine Suszeptibilität zur Colitis ulcerosa.

Die phänotypischen Patientendaten geben im Fisher-Test vor der Korrektur für multiples Testen ein leicht erhöhtes Risiko für Linksseitenkolitis (E2 nach Montreal-Klassifikation), verbunden mit einem vergleichbar hohen Schutz vor Pankolitis (E3), allerdings basierend auf niedrigen Fallzahlen, jeweils bezogen auf das Minor Allel T.

Die Ergebnisse der multinomialen Regressionsrechnung sind im Folgenden tabellarisch zusammengestellt.

rs2066844: Colitis ulcerosa		
Kovariablen	Alter bei Erstdiagnose, Rauchverhalten, Immunsuppressiva	Alter bei Erstdiagnose, Rauchverhalten, Immunsuppressiva, Alter
Phänotyp	Abszess	Abszess
Modell	p-Wert	p-Wert
genotypisch	4,00E-02	4,14E-02
additiv		
dominant		
rezessiv		
Phänotyp	Operationen	Operationen
Modell	p-Wert	p-Wert
genotypisch	3,72E-02	4,10E-02
additiv	1,30E-02	1,45E-02
dominant	2,62E-02	2,59E-02
rezessiv		

Tabelle 6.2-49: Assoziation des SNPs rs2066844 zur Ausprägung der Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

6.2.4.16 Daten für den SNP rs2066845

Der SNP rs2066845 liegt im Chromosom 16 auf q12.1 auf der Position 50,72 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *NOD2*; mit einem p-Wert von 1,00 und einer Odds Ratio von 0,985 (95 % Konfidenzintervall 0,56 - 1,74) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs2066845: Colitis ulcerosa							
rs2066845	Personen	Genotypen			Allele		
		1. GG	2. CG	3. CC	Allele	G	C
Literatur							
Anzahl	503	493	10	0	1006	996	10
Anteil	1,000	0,980	0,020	0,000	1,000	0,990	0,010
Kontrolle							
Anzahl	810	775	34	1	1620	1584	36
Anteil	1,000	0,957	0,042	0,001	1,000	0,978	0,022
Colitis ulcerosa							
Anzahl	411	396	12	3	822	804	18
Anteil	1,000	0,964	0,029	0,007	1,000	0,978	0,022
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,340	0,116	0,075	0,648			
OR	1,450	0,171	0,124	1,190			
CI (95 %)	0,72-3,11	0,003-2,13	0,002-1,71	0,63-2,38			

Tabelle 6.2-50: Genotypen und Allele von rs2066845 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

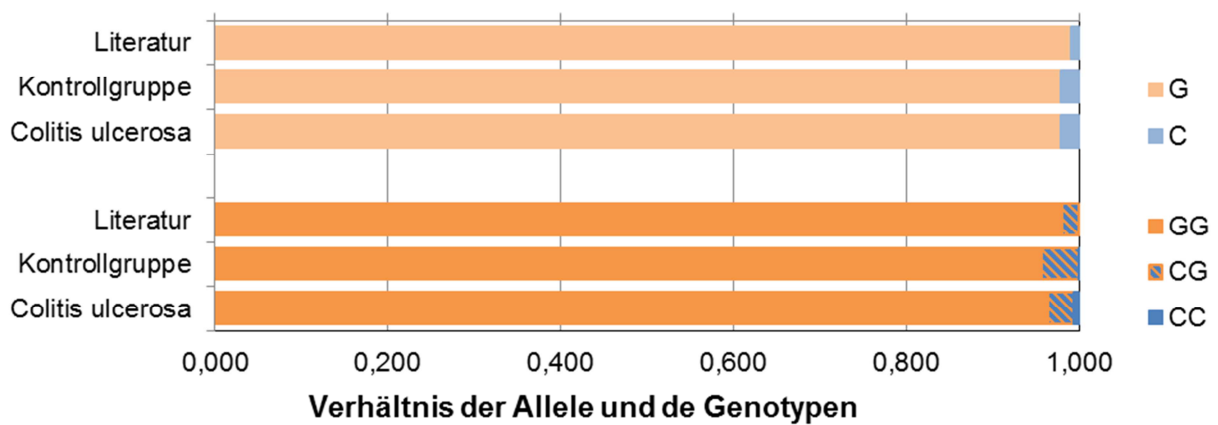


Abbildung 6.2-17: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2066845 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs2066845

rs2066845: Colitis ulcerosa		
rs2066845	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	411	810
männlich	218	502
Anteil	53,0 %	62,0 %
Alter		
Anzahl	411	580
männlich	218	365
Anteil	53,0 %	62,9 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert ± s	46,4±13,1	49,5±10,2
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.2-51: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs2066845

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs2066845: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	411	411	227
Kontrollgruppe	810	580	467
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,12862	0,22900	0,29635
additiv	0,96133	0,90851	0,57751
dominant	0,57634	0,72262	0,91273
rezessiv	0,12304	0,17655	0,14817

Tabelle 6.2-52: Assoziation des SNPs rs2066845 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die statistische Auswertung zeigte keine Assoziation dieses SNPs zur Colitis ulcerosa, auch in der Literatur finden sich keine Angaben.

Auch die statistische Bearbeitung der phänotypischen Patientendaten zeigte keine Assoziation auf.

6.2.4.17 Daten für den SNP rs2066847

Der SNP rs2066847 liegt im Chromosom 16 auf q12.1 auf der Position 50,73 Mb (129); er ist Bestandteil des Gens *NOD2*; mit einem p-Wert von 0,078 und einer Odds Ratio von 0,703 (95 % Konfidenzintervall 0,48 - 1,04) zeigt er keine Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs2066847: Colitis ulcerosa							
rs2066847	Personen	Genotypen			Allele		
		1. DELDEL	2. CC	3. C.DEL	Allele		
Literatur							
Anzahl	503	489	0	14	1006	992	14
Anteil	1,000	0,972	0,000	0,028	1,000	0,986	0,014
Kontrolle							
Anzahl	907	853	0	54	1814	1706	108
Anteil	1,000	0,940	0,000	0,060	1,000	0,940	0,060
Colitis ulcerosa							
Anzahl	411	393	1	17	822	787	35
Anteil	1,000	0,956	0,002	0,041	1,000	0,957	0,043
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,316	0,190	0,250	0,295			
OR	0,000	1,460	Inf	1,380			
CI (95 %)	0,00-18	0,82-2,73	0,08-Inf	0,79-2,54			

Tabelle 6.2-53: Genotypen und Allele von rs2066847 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

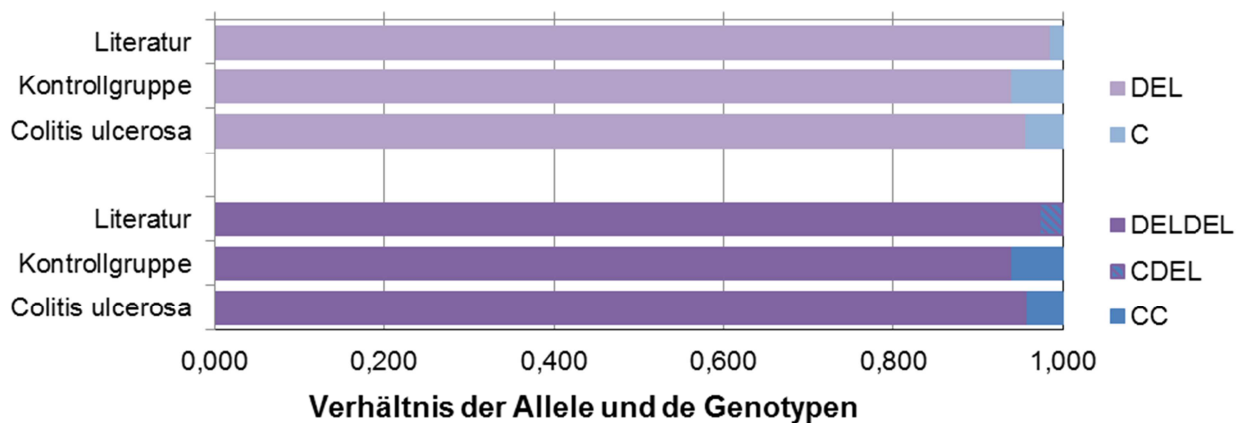


Abbildung 6.2-18: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2066847 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs2066847

rs2066847: Colitis ulcerosa		
rs2066847	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	411	907
männlich	217	571
Anteil	52,8 %	63,0 %
Alter		
Anzahl	411	675
männlich	217	432
Anteil	52,8 %	64,0 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,6 \pm 13,2	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	46	48

Tabelle 6.2-54: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs2066847

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs2066847: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	411	411	226
Kontrollgruppe	907	675	564
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	0,12090	0,19761	2,92E-02
additiv	0,20925	0,26332	0,05889
dominant	0,24586	0,30304	0,05889
rezessiv	0,17812	0,22918	0,05889

Tabelle 6.2-55: Assoziation des SNPs rs2066847 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Der SNP rs2066847 ist gemäß den Daten in dieser Arbeit nicht mit Colitis ulcerosa assoziiert. Waterman (132) berichtet für seine kanadische Kohorte von einer Assoziation mit $p = 1,00E-03$.

Eine statistische Auswertung der phänomenologischen Daten konnte auf Grund der geringen Fallzahlen, insbesondere nach Aufschlüsselung der Genotypen, nicht durchgeführt werden.

6.2.4.18 Daten für den SNP rs1736135

Der SNP rs1736135 liegt im Chromosom 21 auf q21 auf der Position 15,43 Mb (129); er kann keinem Gen zugeordnet werden; mit einem p-Wert von $7,29 \cdot 10^{-3}$ und einer Odds Ratio von 0,794 (95 % Konfidenzintervall 0,67 - 0,94) zeigt er eine leichte Assoziation zu Colitis ulcerosa.

rs1736135: Colitis ulcerosa							
rs1736135	Personen	Genotypen			Allele		
		1. TT	2. CT	3. CC	Allele	T	C
Literatur							
Anzahl	503	170	243	90	1006	583	423
Anteil	1,000	0,338	0,483	0,179	1,000	0,579	0,421
Kontrolle							
Anzahl	903	282	453	168	1806	1017	789
Anteil	1,000	0,312	0,502	0,186	1,000	0,563	0,437
Colitis ulcerosa							
Anzahl	412	154	202	56	824	510	314
Anteil	1,000	0,374	0,490	0,136	1,000	0,619	0,381
Statistik	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.	1. vs. (2.+3.)			
p-Wert	0,130	0,008	0,107	0,032			
OR	1,220	1,640	1,340	1,310			
CI (95 %)	0,94-1,60	1,10-2,40	0,94-1,93	1,00-1,69			

Tabelle 6.2-56: Genotypen und Allele von rs1736135 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

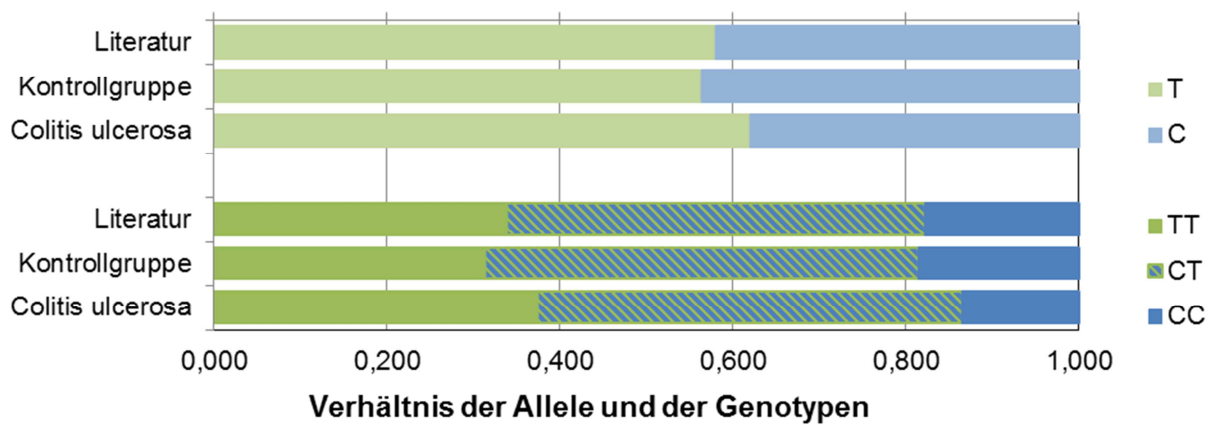


Abbildung 6.2-19: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs1736135 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten

Demografische Daten für rs1736135

rs1736135: Colitis ulcerosa		
rs1736135	Colitis ulcerosa	Kontrolle
Anzahl	412	903
männlich	218	570
Anteil	52,9 %	63,1 %
Alter		
Anzahl	412	674
männlich	218	433
Anteil	52,9 %	64,2 %
Alter [Jahre]		
Mittelwert \pm s	46,5 \pm 13,2	49,6 \pm 9,7
Bereich	13-88	24-74
Median	45	48

Tabelle 6.2-57: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs1736135

Assoziation bei verschiedenen Vererbungsmodellen

rs1736135: Colitis ulcerosa			
Kovariablen	keine	Alter, Geschlecht	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten
Patienten	412	412	226
Kontrollgruppe	903	674	562
Modell	p-Wert	p-Wert	p-Wert
genotypisch	2,26E-02	1,91E-02	0,18933
additiv	6,62E-03	5,24E-03	0,12693
dominant	2,82E-02	1,16E-02	0,40425
rezessiv	2,55E-02	0,05191	0,08224

Tabelle 6.2-58: Assoziation des SNPs rs1736135 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen

Die Analyse der Allelfrequenzen ergibt keine Assoziation des SNPs mit Colitis ulcerosa, allerdings liefert die Verwendung insbesondere des additiven Vererbungsmodells ohne Kovariable und mit Alter und Geschlecht als Kovariable einen signifikanten Zusammenhang des SNPs mit der Krankheit.

Keine Suszeptibilität mit $p = 1,62E-01$ findet Anderson (135) für seine britische Kohorte, während McGovern (116) mit $p = 1,54E-07$ eine hohe Suszeptibilität für seine Gesamtkohorte feststellt; auch die niederländisch-italienische Subkohorte zeigt mit $p = 1,15E-04$ eine Assoziation.

6.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zu Beginn der Untersuchungen dieser SNP wurde über das Allelverhältnis das Minor Allel bestimmt und für dieses p-Wert sowie Odds Ratio mit 95 %igem Konfidenzintervall berechnet, tabelliert und grafisch dargestellt.

An Hand der Daten der Genotypisierung wurde das Risk Allel ermittelt, also dasjenige Allel, das für den Patienten die höhere Affinität zur Colitis ulcerosa in sich birgt. Unterstützt wurde diese Festlegung durch statistische Daten, die bezüglich Krankheitsverlauf Signifikanz zeigten, eine Signifikanz, die allerdings in den meisten Fällen nach der Bonferroni-Korrektur für multiple Testung verschwand. Diese so bestimmten Risk Allele für die untersuchten SNPs sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt. Die Odds Ratios sind > 1 und auch die 95 % Konfidenzintervalle liegen vollständig über 1.

Risk Allele Ratio (RAR) für Colitis ulcerosa							
SNP	Risk Allel	Patienten				Kontrollgruppe	
		Anzahl	RAR	p-Wert	OR (95 % CI)	Anzahl	RAR
rs916977	A	413	0,186	3,71E-03	1,395 (1,12 - 1,74)	907	0,141
rs1736135	T	412	0,619	7,30E-03	1,260 (1,06 - 1,49)	903	0,563
rs11584383	T	410	0,772	1,45E-03	1,367 (1,13 - 1,66)	902	0,712

Tabelle 6.2-59: Risk Allele Ratio (RAR), p-Werte und Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen der Risk Allele für Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe

6.3 Krankheitsverlauf bei Homozygotie für die NOD2-Mutation rs2066847

Der SNP rs2066847 zeigt – wie weiter oben beschrieben – eine starke Assoziation zu Morbus Crohn. Bei der Auswertung der Daten der phänotypischen Charakterisierung wurden 54 Patienten als Subkohorte identifiziert, die homozygot bezüglich des Minor Allels C sind. Die starke Assoziation einer Homozygotie von p.Leu1007fsX1008 wird im Folgenden an dieser bislang größten Single-Center-Kohorte homozygoter Morbus Crohn-Patienten untersucht. Bereits 2006 berichtete unsere Arbeitsgruppe (79) über die bis dahin größte Subkohorte von Patienten mit einer Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 innerhalb unserer Kohorte mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [(84),(79)]. Diese Subkohorte umfasste 19 Patienten und zeichnete sich mit einem Durchschnittsalter von 23,9 Jahren bei Erstdiagnose durch einen recht frühen Ausbruch der Krankheit sowie einem zu 100 % erfolgten ilealen Befall aus. Ein detailliertes Herunterbrechen auf einzelne Parameter des Krankheitsverlaufs führte zu sehr geringen Patientenzahlen, so dass statistisch signifikante Aussagen nur eingeschränkt möglich waren.

Einzelheiten der deutlich vergrößerten homozygoten Patientengruppe zeigt die nachfolgende Tabelle.

Patienten mit Morbus Crohn mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 (n = 54)			
		(n =)	(%)
Alter bei Erstdiagnose	≤ 16 Jahre (A1)	13	24,1
	17 – 40 Jahre (A2)	38	70,4
	> 40 Jahre (A3)	3	5,5
Lokalisation	terminales ileum (L1)	54	100
	Kolon (L2)	24	44,4
	Ileokolon (L3)	38	70,4
	Oberer GI-Trakt (L4)	6	11,1
Verhalten	nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	5	9,2
	strikturierend (B2)	17	31,5
	penetrierend (B3)	32	59,3
	perianale Fisteln (p)	8	14,8
Stenosen		47	87,0
Fisteln		37	68,5
Abszesse		23	42,6
Operation wegen Morbus Crohn		39	72,2
Einnahme von Immunsuppressiva		47	87,0

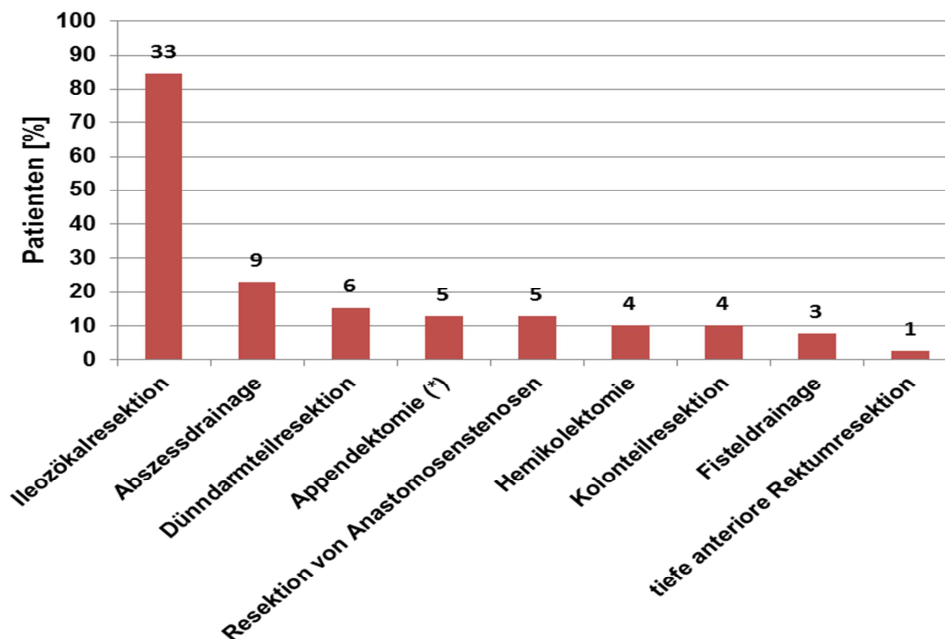
Tabelle 6.3-1: Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008, die Ausprägung ihrer Erkrankung sowie deren Verlauf

Alle 54 Patienten wiesen einen ilealen Befall auf mit einem penetrierenden Verlauf in mehr als Zweidrittel der Fälle. Über ein Fünftel der Patienten war bei Diagnosestellung 16 Jahre alt oder jünger, wobei der jüngste Patient erst 6 Jahre alt war. Dies zeigt, dass eine Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 ein starker Prädiktor für einen schweren Verlauf mit einem frühen Krankheitsbeginn des Morbus Crohn darstellt. Die Operationsrate betrug 72,2%, wobei die Ileozökalresektion mit 85% die wichtigste Morbus Crohn-assoziierte Operation darstellte. Weitere Operationen, die wegen der Erkrankung an Morbus Crohn durchgeführt werden mussten, sind in absteigender Häufigkeit des Auftretens in Tabelle 6.3-2 aufgelistet; Abbildung 52 veranschaulicht diese Daten grafisch.

Operationen wegen Morbus Crohn bei Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 (n = 39)		
	(n =)	(%)
Operationen wegen Morbus Crohn	39	100
Ileozökalresektion	33	84,6
Abszessdrainage	9	23,1
Dünndarmteilresektion	6	15,4
Appendektomie (*)	5	12,8
Resektion von Anastomosenstenosen	5	12,8
Hemikolektomie	4	10,3
Kolonteilresektion	4	10,3
Fisteldrainage	3	7,7
tiefe anteriore Rektumresektion	1	2,6

(*) Appendektomie als eigenständige Operation

Tabelle 6.3-2: Operationen wegen Morbus Crohn und ihre Häufigkeit bei Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008



(*): Appendektomie als eigenständige Operation

Abbildung 6.3-1: Häufigkeit der Operationen wegen Morbus Crohn bei Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008.
Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten wieder.

6.3.1 Einfluss des Rauchverhaltens

Aus der Gruppe der homozygoten Träger von p.Leu1007fsX1008 wurde eine Subkohorte von 46 Patienten gebildet, die entweder noch aktiv rauchten (9 Patienten) oder bis vor kurzem Raucher waren (8 Patienten); die Vergleichsgruppe mit Nichtrauchern umfasste 29 Patienten.

Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 und Komplikationen wegen Morbus Crohn basierend auf dem Raucherstatus (n = 46)

	(n =)	Stenosen (%)	Operation wegen M. Crohn (n =)	(%)
Raucher (n = 9)	9	100	9	100
Ex-Raucher (n = 8)	8	100	7	87,5
Nichtraucher (n = 29)	23	79,3	18	62,1

Tabelle 6.3-3: Raucherstatus und daraus resultierende Komplikationen wegen Morbus Crohn bei Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008

Alle aktiven Raucher entwickelten intestinale Stenosen, zudem mussten alle 9 Patienten auf Grund ihres Morbus Crohn operiert werden (100 %). In 7 Fällen musste eine Ileozökalresektion durchgeführt werden, bei zwei Patienten war eine Fisteloperation erforderlich. Auch das Patientenkollektiv von Rauchern, die während des Follow-up den Nikotinkonsum beendeten, entwickelte zu 100 % intestinale Stenosen. Eine durch Morbus Crohn bedingte Operation war in 87,5 % der Fälle notwendig; bei allen 7 Patienten erfolgte eine Ileozökalresektion. Die ehemaligen Raucher weisen also eine etwas niedrigere Operationsrate auf als die aktiven Raucher. Ob dieser Unterschied signifikant ist, kann auf Grund der geringen Vergleichszahlen nicht gefolgert werden. In der Vergleichsgruppe der Nichtraucher entwickelten sich nur in 79,3 % der Fälle intestinale Stenosen, auch war die Operationsrate mit 62 % deutlich geringer.

In der Gruppe der Patienten, die für p.Leu1007fsX1008 homozygot waren, war aktives Rauchen in allen Fällen (100 %) mit der Entwicklung intestinaler Stenosen und der Notwendigkeit von Operationen auf Grund des Morbus Crohn assoziiert. Auffällig sind jedoch 6 Patienten der Subkohorte (13 %), bei denen sich keine intestinalen Stenosen bildeten. Die Daten, die dieses Patientenkollektiv und seinen Krankheitsverlauf beschreiben, sind in Tabelle 6.3-4 zusammengestellt. Da die Anzahl der Patienten je Untergruppe bei weiterer Aufschlüsselung teilweise recht gering ist, werden neben den Mittelwerten der Parameter auch die Mediane aufgelistet, um eventuelle Ungleichheiten in den Verteilungen aufzuzeigen.

Patienten mit Morbus Crohn mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 (n = 46)				
Status		alle Patienten	Patienten mit Stenosen	Patienten ohne Stenosen
Anzahl	n	46	40	6
Geschlecht	männlich (%)	47,8	42,5	83,3
	weiblich (%)	52,2	57,5	16,7
Alter (Jahre)	Mittelwert ± s	37,1 ± 14,1	40,0 ± 12,5	17,8 ± 4,9
	Bereich	(10 – 67)	(19 – 67)	(10 – 23)
	Median	37,0	39,6	18,9
Alter bei Erst-diagnose (Jahre)	Mittelwert ± s	21,6 ± 10,4	23,2 ± 10,1	11,7 ± 4,3
	Bereich	(6 – 53)	(6 – 53)	(6 – 18)
	Median	19,5	20,0	12,0
Krankheits-dauer (Jahre)	Mittelwert ± s	15,4 ± 9,8	16,9 ± 9,7	6,2 ± 2,3
	Bereich	(4 – 43)	(4 – 43)	(4 – 9)
	Median	13,8	15,9	5,2
Body mass index (kg/m²)	Mittelwert ± s	21,9 ± 3,1	22,3 ± 3,0	20,3 ± 2,7
	Bereich	(16 – 29)	(16 – 29)	(17 – 24)
	Median	21,6	21,7	20,7
Rauchverhalten	Raucher	9 (19,6 %)	9 (22,5 %)	0
	Ex-Raucher	8 (17,4 %)	8 (20,0 %)	0
	Nichtraucher	29 (63,0 %)	23 (57,5 %)	6 (100,0 %)

Tabelle 6.3-4: Charakterisierende Daten von Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008, deren Rauchverhalten und Einfluss auf Stenosenbildung

Diese Tabelle verdeutlicht, dass die Subkohorte einen großen Altersbereich (größer als 50 Jahre) abdeckt, auch der Zeitpunkt der Erstdiagnose umfasst eine sehr große Altersspanne. Die statistischen Daten des Body Mass Index zeigen, dass die Patienten – sicherlich krankheitsbedingt – normalgewichtig sind mit nur recht geringer Abweichung vom Mittelwert. Bei den Patienten, die keine intestinalen Stenosen bildeten, war das Alter bei Erstdiagnose sehr niedrig, ebenso liegen sie im BMI niedriger als die übrigen Patienten der Subkohorte, was durchaus auf die Altersverteilung zurückzuführen sein kann.

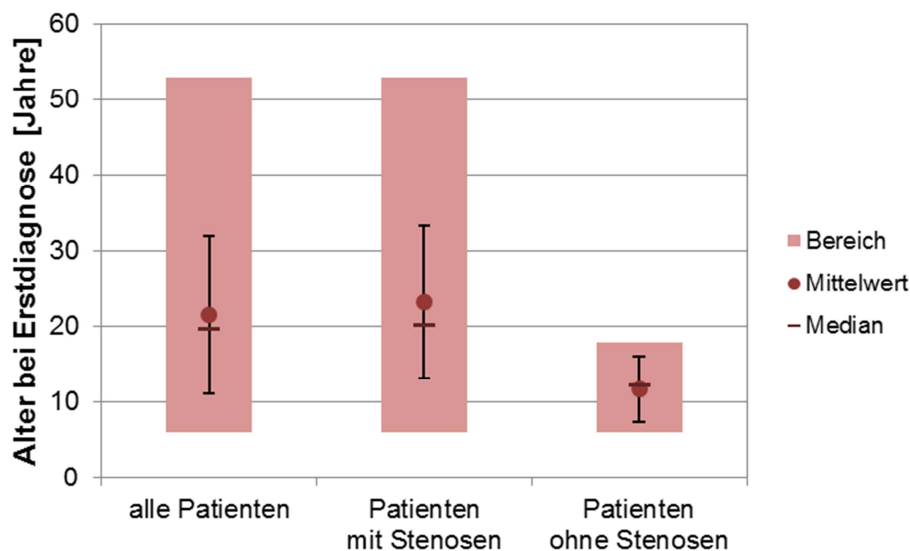


Abbildung 6.3-2: Alter der Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 bei Erstdiagnose

Die Unterschiede zwischen Mittelwert und Median beim Alter der Erstdiagnose weisen darauf hin, dass der weite Altersbereich von einigen Patienten verursacht wird, die bei Erstdiagnose schon älter waren, während die Mehrheit der Patienten bei Erstdiagnose unter 25 Jahren war. Dies wird auch dadurch untermauert, dass nach Abtrennung der Patienten ohne Stenosen, die ja bei Erstdiagnose noch unter 20 Jahren waren, der Altersmedian der verbleibenden Patienten sich nur geringfügig gegenüber der Gesamtheit der Patienten ändert, der Mittelwert jedoch deutlicher ansteigt.

Nichtraucher mit Morbus Crohn mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 (n = 29)				
Status		alle Patienten	Patienten mit Stenosen	Patienten ohne Stenosen
Anzahl	n	29	23	6
Geschlecht	männlich (%)	51,7	43,5	83,3
	weiblich (%)	48,2	56,5	16,7
Alter (Jahre)	Mittelwert \pm s	32,5 \pm 13,3	36,4 \pm 12,1	17,8 \pm 4,9
	Bereich	(10 – 67)	(17 – 67)	(10 – 23)
	Median	30,2	37,7	18,9
Alter bei Erst- diagnose (Jahre)	Mittelwert \pm s	19,2 \pm 7,6	21,2 \pm 7,0	11,7 \pm 4,3
	Bereich	(6 – 36)	(9 – 36)	(6 – 18)
	Median	19,0	20,0	12,0
Krankheits- dauer (Jahre)	Mittelwert \pm s	13,3 \pm 8,3	15,2 \pm 8,4	6,2 \pm 2,3
	Bereich	(4 – 31)	(6 – 31)	(4 – 9)
	Median	9,3	13,9	5,2
Body mass index (kg/m²)	Mittelwert \pm s	22,0 \pm 3,3	22,5 \pm 3,4	20,3 \pm 2,7
	Bereich	(16 – 29)	(16 – 29)	(17 – 24)
	Median	21,6	21,7	20,7

Tabelle 6.3-5: Nichtraucher mit Morbus Crohn mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 mit und ohne Stenosenbildung

Einzelheiten zur Ausprägung der Erkrankung bei den Patienten, die keine intestinalen Stenosen bildeten, und zum Verlauf ihrer Krankheit sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 ohne intestinale Stenosen (n = 6)			
		(n =)	(%)
Alter bei Erstdiagnose	≤ 16 Jahre (A1)	5	83,3
	17 – 40 Jahre (A2)	1	16,7
	> 40 Jahre (A3)	0	0
Lokalisation	terminales ileum (L1)	2	33,3
	Kolon (L2)	0	0
	Ileokolon (L3)	4	66,7
	Oberer GI-Trakt (L4)	1	16,7
Verhalten	nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	5	83,3
	strikturierend (B2)	0	0
	penetrierend (B3)	1	16,7
	perianale Fisteln (p)	2	33,3
Stenosen		0	0
Fisteln		3	50,0
Abszesse		0	0
Operation wegen Morbus Crohn		0	0
Einnahme von Immunsuppressiva		6	100

Tabelle 6.3-6: Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 ohne intestinale Stenosen; die Ausprägung ihrer Erkrankung und deren Verlauf

Diese Patienten waren allesamt Nichtraucher und waren bei der Erstdiagnose des Morbus Crohn jünger als 40 Jahre; auch wurden alle mit Immunsuppressiva therapiert. Dies legt den Schluss nahe, dass der frühzeitige Beginn einer Therapie mit Immunsuppressiva den Krankheitsverlauf dieser Gruppe von Patienten positiv beeinflussen konnte. Ihre Zahl ist jedoch zu gering, um harte Schlüsse zu ziehen, aber die Beobachtung legt nahe, dass der frühe Beginn einer immunsuppressiven Therapie bei diesen Patienten (im Mittel 14 Monate nach der Erstdiagnose des Morbus Crohn) die Entwicklung eines strikturierenden Krankheitsbildes verhindert haben könnte.

Der stärkste genetische Prädiktor für einen komplizierten Krankheitsverlauf und die Notwendigkeit einer Operation ist die *NOD2*-Variante, obwohl nur im Falle von zwei mutierten *NOD2*-Allelen die Spezifität hoch genug für Vorhersagen bezüglich des Phänotyps ist (78). Das größte Risiko, eine ileale Stenose zu entwickeln, die einer Operation bedarf, wurde für Morbus Crohn-Patienten nachgewiesen, die für die p.Leu1007fsX1008 *NOD2*-Variante homozygot sind [(84), (79)]. Dies wäre eine Kandidaten-Patientengruppe für eine frühzeitige immunsuppressive Therapie, die den natürlichen Verlauf von Morbus Crohn ändern und somit zu weniger Operationen führen könnte. Die gesamte odds ratio für einen komplizierten Verlauf war 4,87 für Crohn-Patienten, die homozygot für die p.Leu1007fsX1008-Mutation waren (136). Jedoch repräsentiert diese Subgruppe nur weniger als 3% aller Morbus Crohn-Patienten, was zusammen mit der limitierten prognostischen Fähigkeit der aktuellen Phänotyp-Vorhersage-Modelle und der geringen odds ratio für die meisten Suszeptibilitätsgene für chronisch entzündliche Darmerkrankungen, den Gebrauch des Genotypisierens hierfür augenblicklich noch limitiert.

7 Diskussion und Ausblick

7.1 Patientenkohorten

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen umfassen rezidivierende und in Schüben verlaufende intestinale Entzündungen und stellen multifaktorielle Krankheitsbilder dar. Bezüglich der Pathogenese spielt neben Umweltfaktoren und einer gestörten Immunantwort auch eine genetische Prädisposition eine bedeutende Rolle. Seit der Entdeckung von *NOD2* als erstem Suszeptibilitätsgen im Jahre 2001 und Fortschritten wie der vollständigen Entschlüsselung des menschlichen Genoms konnten mittlerweile mehr als 200 Gene und SNPs identifiziert werden, die eine Assoziation zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen aufweisen [(67),(68)].

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Übertragbarkeit der Assoziation von vorbekannten SNPs auf ein großes Patientenkollektiv aus der Spezial-Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen des Klinikums der Universität München – Großhadern zu überprüfen. Hierbei wurde u.a. die Arbeit von Barrett et al. (72) herangezogen, der in einer Kohorte aus Patienten aus Nordamerika, Großbritannien und dem belgisch-französischen Raum mehr als 30 Suszeptibilitätsloci für Morbus Crohn identifizieren. Neben dieser Metaanalyse wurden noch weitere Untersuchungen an größeren Patientenkohorten vergleichend betrachtet: In Frankreich untersuchten Jung et al. (130) an einer Patientenkohorte die mögliche Suszeptibilität von 53 SNPs für Morbus Crohn. Einige SNPs davon wurden auch in der vorliegenden Arbeit überprüft und zum Vergleich verwendet. Eine weitere große Studie wurde von Waterman et al. (132) durchgeführt, die dafür Patienten und Referenzpersonen in Kanada rekrutierten; zusätzlich untersuchten sie auch eine mögliche Suszeptibilität zu Colitis ulcerosa, was eine weitere Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war. Studien zur Assoziation von SNPs mit Colitis ulcerosa veröffentlichte auch Anderson (135), der eine britische Patientengruppe mit entsprechender Referenzkohorte genetisch testete. Eine weitere Arbeit zur Suszeptibilität zu Colitis ulcerosa, die vergleichend in diese Arbeit eingeflossen ist, ist die von McGovern (116). Hier wurden Daten von Kohorten aus den USA sowie aus Schweden untersucht; als Replikationskohorten dienten Patienten- und Referenzdaten aus Italien und aus den Niederlanden. McGovern fasste seine Ergebnisse in zwei Auswertungsgruppen und einer Gesamtwertung zusammen. Die Regionalgruppen wurden zum Datenvergleich mit dieser Arbeit herangezogen. Insgesamt wurden hier nur europäische Patienten und Patienten europäischen Ursprungs als Vergleichsgruppen aufgenommen, andere Ethnien wurden nicht betrachtet, da bei diesem in vielen Fällen die Verteilung der Genotypen für die untersuchten SNPs stark variiert (77).

Bei genetischen Untersuchungen ist eine möglichst genaue Kenntnis des Patientenkollektivs notwendig, um die erhobenen Daten bearbeiten und die daraus resultierenden Ergebnisse adäquat interpretieren zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Kollektiv aus Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen des Klinikums München-Großhadern untersucht; die Patienten entstammen also zumindest mehrheitlich dem süddeutschen Raum. Das Kontrollkollektiv bestand aus Spendern des Blutspendedienstes des Münchner Roten Kreuzes und erfüllt damit die Voraussetzungen einer regional abgegrenzten Gruppe. Die Auswahl der Patienten und die Erfassung ihrer persönlichen Daten erfolgten über einen Fragebogen nach einheitlichen und nachvollziehbaren Kriterien. Die Charakterisierung von Verlauf und Ausprägung der Krankheit geschah für Morbus Crohn-Patienten und für Patienten mit Colitis ulcerosa nach der Montreal-Klassifikation, einem international anerkannten und auch in der Literatur verwendeten Standard (10).

Zusätzlich wurden die genotypischen Daten und die Allel-Häufigkeiten verglichen mit den Daten der europäischen Subkohorte, die im Rahmen des *1000 Genomes Projects* (129) einer internationalen Kooperation zur Charakterisierung humangenetischer Variationen, weltweit in verschiedenen Laboratorien nach einheitlichen Kriterien gemessen wurden. Die Häufigkeit der Genotypen und die Allel-Frequenzen stimmen in engen Bandbreiten mit den Daten unserer Kontrollkohorte überein.

Des Weiteren wurde in beiden Patientengruppen (Morbus Crohn/Colitis ulcerosa) sowie in der Kontrollgruppe für die Genotyp-Verteilung für jeden der untersuchten SNPs berechnet, ob sich diese Populationen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht befinden. Dadurch sollte ausgeschlossen werden, dass bei der Zusammenstellung der Patienten- und Vergleichspopulationen systematische Fehler begangen wurden; dies konnte in der überwiegenden Zahl der Fälle ausgeschlossen werden. Für die Bewertung der Ergebnisse der SNPs ist es wesentlich zu überprüfen, inwieweit die Vererbung der Geneigenschaften bei SNPs, die auf demselben Chromosom liegen, unabhängig voneinander erfolgt. Dies wurde durch Berechnung des Kopplungsungleichgewichts überprüft, wodurch bestätigt wurde, dass die SNPs bezüglich der Vererbung unabhängig voneinander sind. Falsch-positive Assoziationen können durch Confounder hervorgerufen werden, also durch Parameter, die mit der Krankheit direkt und möglicherweise auch mit dem SNP assoziiert sind. Diesem Problem wurde dadurch Rechnung getragen, dass verschiedene Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht oder Rauchverhalten als Kovariable in den multinomialen Regressionsrechnungen verwendet wurden.

7.2 SNP-Analysen und ihre Assoziation mit Morbus Crohn

In dieser Arbeit wurden 18 SNPs auf ihre mögliche Assoziation zu Morbus Crohn untersucht. Bei 7 SNPs konnte keine Suszeptibilität zur Krankheit festgestellt werden. Barrett, auf dessen Studie die Auswahl dieser SNPs beruhte, veröffentlichte zu 13 dieser SNPs p-Werte seiner genotypischen Untersuchungen, die allesamt eine Assoziation belegten. Diese Assoziation wurde für unsere Kohorte in dieser Arbeit für 9 SNPs bestätigt, in 4 Fällen zeigte sie ein negatives Ergebnis. Mit der französischen Kohorte von Jung (130) liegen Ergebnisse für 13 gemeinsame SNPs vor; für 7 SNPs wurde in beiden Arbeiten eine Suszeptibilität gefunden, für 3 SNPs zeigte sich in beiden Arbeiten keine Assoziation, 3 SNPs zeigen unterschiedliches Verhalten in beiden Arbeiten. Mit Waterman (132) wurden 7 SNPs gemeinsam untersucht, 6 davon wiesen in beiden Arbeiten Suszeptibilität auf, ein SNP zeigte dieses Verhalten bei Waterman, nicht jedoch in dieser Arbeit. Insgesamt haben 9 SNPs gemeinsam, dass in allen zum Vergleich herangezogenen Studien für sie eine Suszeptibilität festgestellt wurde. Dies gibt Hinweise darauf, dass bei diesen SNPs der

genetische Einfluss auf das Auftreten der Krankheit den der Umwelteinflüsse und der Art der Lebensführung überwiegt.

Als Gen mit der stärksten Suszeptibilität zu Morbus Crohn zeigte sich in unseren Untersuchungen das *NOD2*-Gen auf Chromosom 16 mit den SNPs rs2066844 (p.Arg702Trp), rs2066845 (p.Gly908Arg) und rs2066847 (p.Leu1007fsX1008). Diese 3 SNPs zeigen auch in anderen Untersuchungen bei Patienten mit kaukasischem Hintergrund eine hohe Assoziation zur Krankheit [(72),(132),(130)], während eine solche Assoziation bei Patienten asiatischen Ursprungs nicht nachgewiesen werden konnte [(75),(76),(77)]. Zur Funktion von *NOD2* ist bekannt, dass es bakterielle Antigene erkennt. *NOD2* ist an der Erkennung und Abwehr von Pathogenen beteiligt. Es erkennt bakterielle Antigene, insbesondere das Peptidoglykan Muramyl-Dipeptid, auf dessen Aktivierung hin die Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren und antimikrobiellen Produkten erfolgt. Ein Zusammenbruch in der Selbsterkennung von kommensalen Bakterien führt zu gastrointestinaler Entzündung. Es konnte gezeigt werden, dass *NOD2* nach einer Stimulation durch Muramylidipeptid in dendritischen Zellen Autophagie induziert (137).

Für den SNP rs2066847 (p.Leu1007fsX1008) wurde eine sehr hohe Suszeptibilität zu Morbus Crohn gefunden, weshalb auch für einzelne Krankheitsparameter statistisch signifikante Wahrscheinlichkeiten festgestellt werden konnten. Eine detaillierte Untersuchung des Krankheitsverlaufs und ihrer Ausprägung führte zur Identifizierung einer Gruppe von 54 Patienten, bei denen die Homozygotie für den SNP rs2066847 mit der Lokalisation der Krankheit assoziiert war. Diese Gruppe stellt die bislang größte *singlecenter*-Kohorte homozygoter Morbus Crohn-Patienten dar. Weitere Analysen der phänotypischen Krankheitsparameter dieser Gruppe zeigten für alle Patienten einen ilealen Befall, davon in der Mehrheit der Fälle mit penetrierendem Verlauf. Homozygotie für rs2066847 gilt auch als starker Prädiktor für einen schweren Verlauf des Morbus Crohn und Patienten mit diesem SNP haben eine hohe Operationsrate mit Ileozökalresektion als bei weitem häufigsten Eingriff. Auch das Rauchverhalten war für diese Subkohorte von gravierendem Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Patienten, die keine intestinalen Stenosen bildeten, waren allesamt Nichtraucher und waren bei der Erstdiagnose des Morbus Crohn jünger als 40 Jahre; auch mussten alle Patienten mit Immunsuppressiva oder Biologika therapiert werden. Dies legt – trotz der relativ geringen Anzahl von Patienten – den Schluss nahe, dass der frühzeitige Beginn einer Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika den Krankheitsverlauf dieser Gruppe von Patienten positiv beeinflussen, also Operationen verhindern konnte.

Auch für die Autophagiegene SNPs rs3828309 auf dem Gen *ATG16L1* auf Chromosom 1 und rs11747270 auf dem Gen *IRGM* auf Chromosom 5 wurde in dieser Arbeit eine signifikante Assoziation zu Morbus Crohn festgestellt, was auch durch Barrett und Waterman

für weitere Kohorten kaukasischer Patienten gefunden wurde. Autophagie spielt bei Morbus Crohn eine wichtige Rolle, sie ermöglicht die Entfernung fehlerhafter Proteine und Organellen zum Schutz vor einem Zellschaden (86).

Für die Gene *PTGER4* und *ECM1* mit den SNPs rs4613763 bzw. rs13294 konnte keine Assoziation festgestellt werden, während Barrett für rs4613763 eine sehr hohe Suszeptibilität findet. Auch der SNP rs11175593 auf dem Gen *LRRK2* auf Chromosom 12 erwies sich in der vorliegenden Arbeit als nicht assoziiert mit Morbus Crohn, während Barrett auch hier für Kaukasier eine Assoziation sah und ebenso Waterman für seine kanadische Kohorte einen leichten Zusammenhang fand. Eventuell spielt hier doch der genetische Hintergrund der Ethnien eine Rolle. Bei diesen SNPs könnten zudem eher Lebensbedingungen und Umwelteinflüsse einen größeren Einfluss auf die Krankheitsentstehung haben als die genetische Disposition.

Der SNP rs916977 auf dem Gen *HERC2* zeigt für unsere Patientengruppe und für die französische Kohorte von Jung vergleichbare Suszeptibilität zu Morbus Crohn.

Alle weiteren untersuchten SNPs weisen eine schwache oder keine Assoziation zu Morbus Crohn auf; andere Patientengruppen aus dem europäischen Raum oder aus der kaukasischen kanadischen und US-Bevölkerung zeigen ähnliches Verhalten. In diesen Fällen hat wohl eine genetische Disposition zu Morbus Crohn nicht den entscheidenden Einfluss auf das Ausbrechen der Krankheit, sondern Auslöser sind eher andere Faktoren wie zum Beispiel Umwelteinflüsse, also Parameter nicht-genetischer Art. Dies betont noch einmal die Bedeutung, die das Design der zu untersuchenden Patientenkohorten auf das Ergebnis haben kann. Für eine mögliche klinische Anwendung solcher Suszeptibilitätsuntersuchungen ist es daher von Bedeutung, Resultate von Patienten- und Referenzgruppen zu verwenden, die derselben Region entstammen.

7.3 SNPs bei Colitis ulcerosa und ihre Assoziation zur Erkrankung

Die Untersuchung der 18 SNPs auf ihre Suszeptibilität zur Colitis ulcerosa lieferte deutlich weniger Assoziationen als im Falle von Morbus Crohn. Aus den analysierten Daten unseres Patientenkollektivs ließen sich nur bei 3 SNPs Assoziationen bezüglich Colitis ulcerosa ableiten. Diese 3 SNPs waren auch assoziiert mit Morbus Crohn. Für eine mögliche Suszeptibilität zur Colitis ulcerosa bei einigen der untersuchten SNPs lassen sich in der Literatur deutlich weniger Beispiele finden als zu Morbus Crohn; eine mögliche genetische Prädisposition dürfte also bei der Colitis ulcerosa nur eine geringere Rolle spielen. Mit Anderson (135) wurden 9 SNPs gemeinsam analysiert; in einem Fall zeigen die Daten beider Arbeiten eine Assoziation, in 3 weiteren Fällen wurde übereinstimmend keine Assoziation

festgestellt, für 5 SNPs lieferten die jeweiligen Patienten- und Referenzdaten unterschiedliche Ergebnisse. Bei der Daten der Analyse von McGovern (116) wurden seine beiden Subkohorten regional verschiedener Patienten getrennt betrachtet. Vorauszuschicken ist hier, dass die Beurteilung der Suszeptibilität für die beiden Subkohorten bei 10 gemeinsam untersuchten SNPs für 6 SNPs gleich ausfällt, 4 jedoch unterschiedliche Ergebnisse liefern. Mit der italienisch-niederländischen Kohorte wurden 14 gemeinsame SNPs analysiert, in zwei Fällen fand sich in beiden Arbeiten eine Suszeptibilität zur Krankheit, bei weiteren 8 SNPs wurde gemeinsam keine Assoziation festgestellt. Für die restlichen 4 SNPs fiel die Bewertung unterschiedlich aus. Bei der vergleichenden Betrachtung der amerikanisch-schwedischen Subkohorte fanden sich 2 gemeinsame Suszeptibilitäten und 7 Fälle, in denen keine Assoziation zu finden war; ein SNP wurde unterschiedlich bewertet. Die kanadische Kohorte von Waterman (132) wies bei 7 gemeinsam analysierten SNPs für 5 SNPs eine fehlende Suszeptibilität nach, bei den verbleibenden beiden SNPs fiel die Bewertung unterschiedlich aus. Insgesamt wurden in dieser Arbeit und den zum Vergleich herangezogenen Publikationen 5 SNPs von allen als nicht-assoziiert bewertet; einen SNP (rs11584383) sahen alle Arbeiten als assoziiert.

In der vorliegenden Arbeit stellte sich der SNP rs916977 auf dem Gen *HERC2* auf dem Chromosom 15 als mit Colitis ulcerosa assoziiert heraus; eine starke Assoziation fand auch Franke (122) für seine norddeutschen Patientenkohorte. Für eine britische Patientenkohorte konnte Anderson (135) diesen Befund jedoch nicht bestätigen; die genetische Assoziation scheint hier die weniger entscheidende Rolle zu spielen als die regionalen Lebens- und Umweltbedingungen.

Die in unserer Kohorte festgestellte Suszeptibilität der SNPs rs11584383 auf Chromosom 1 und rs1736135 auf Chromosom 21 stellt auch McGovern für seine Kohorte aus Niederländern und Italienern fest, während Anderson für seine britische Patientengruppe eine Assoziation nur für den SNP rs11584383 findet, nicht jedoch für rs1736135. Umgekehrt sind in der Literatur Ergebnisse beschrieben, die für die jeweiligen regionalen Patientengruppen eine Suszeptibilität zur Colitis ulcerosa finden, die aus unseren Daten nicht abgeleitet werden konnte; Einzelheiten hierzu sind bei dem jeweiligen SNP beschrieben. Auch im Falle der Assoziation der SNPs zur Colitis ulcerosa treten also deutliche regionale Unterschiede auf.

7.4 Klinischer Ausblick

Der klinische Verlauf chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ab Erstdiagnose ist aktuell im Hinblick auf den Krankheitsverlauf nur schwer vorhersagbar. So können chronisch

entzündliche Darmerkrankungen einen periodischen Verlauf zeigen, der natürliche Verlauf ist ohne spezifische Therapie mit Komplikationen wie Fibrosen, Stenosen und der damit verbundenen Notwendigkeit von Operationen eher als schlecht zu bewerten [(4),(138)].

Die intestinalen Gewebeschäden können sich innerhalb von Wochen bis zu Jahrzehnten entwickeln; oberflächliche Läsionen, insbesondere aphtöse Ulcera bilden sich oft zurück, tiefe Ulcera, Fisteln und Strikturen persistieren häufig, sind auch medikamentös schwer zu behandeln und bedürfen häufig einer operativen Versorgung (4). Etwa 20 bis 30 % der Patienten mit Morbus Crohn werden mit perianalen Läsionen vorstellig und 15 bis 20 % weisen oder wiesen einen fistulierenden Verlauf auf [(4),(139),(140),(141)]. Während des gesamten Krankheitsverlaufs beträgt das kumulative Risiko für die Entwicklung perianaler Fisteln 50% [(142),(143)].

Patienten, die auf Grund von Abszessen, Fisteln oder einer Peritonitis operiert wurden, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung weiterer penetrierender Komplikationen [(4),(144)]. Umgekehrt neigen Patienten mit Strikturen zu wiederkehrenden Strikturen. Dies führte zu einer Unterteilung des Krankheitsverlaufs bei Morbus Crohn in einen penetrierenden, strikturierenden und nicht-penetrierenden/nicht-strikturierenden Verlauf (4), dem auch in der Montreal-Klassifikation Rechnung getragen wird. Während der ersten Krankheitsjahre dominieren entzündliche Verläufe, während nach Jahrzehnten bei vielen Patienten Komplikationen eingetreten sind und diese einen penetrierenden oder seltener einen strikturierenden Verlauf aufweisen (4).

70 bis 90 % der Patienten mit Morbus Crohn werden sich einer Operation unterziehen müssen [(145),(146)]. Den häufigsten Eingriff für einen strikturierenden Verlauf des Morbus Crohn stellt die Ileozökalresektion für einen ileozökalen oder distalen ilealen Befall dar [(147),(146)]. Etwa 87 % der Patienten mit einer ileozökalen Erkrankung bedürfen einer Resektion [(148), (146)].

Auch der Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa zeichnet sich durch Schübe aus, die sich mit Remissionsphasen abwechseln können. Die Schwere der Schübe sowie ihr Ansprechen gegenüber einer Therapie sind schwer vorherzusagen, sie umfassen geringe Symptome ohne systemische Manifestationen als auch eine lebensbedrohliche fulminante Colitis, die Therapierefraktär ist und eine Kolektomie erfordert [(138),(4)].

Mit Parametern wie einem perianalen Befall, einem Krankheitsbeginn mit jünger als 40 Jahren sowie einem frühen Steroidbedarf (149) existieren lediglich wenige klinische Prädiktoren für einen komplikationsreichen Verlauf eines Morbus Crohn. Für eine individualisierte und auch effektive Behandlung wären weitere serologische Prädiktoren von hohem klinischem Nutzen.

Bislang stellt nur die 1007fs-Mutation rs2066847 (p.Leu1007fsX1008) im *NOD2*-Gen einen Prädiktor für einen schweren Verlauf mit Stenosen, Operationen und Fisteln dar

[(84),(79),(150)]. Dies findet auch immer häufiger Einzug in der klinischen Praxis, um Patienten, die eine Homozygotie für diese Mutation aufweisen, möglichst vor Eintritt von Komplikationen einer frühzeitigen Therapie mit Biologika oder Immunsuppressiva zukommen zu lassen (18). Es konnte gezeigt werden, dass bei frühzeitiger starker Immunsuppression, dem sogenannten *top-down*-Schema ein besserer klinischer Verlauf besteht (19) und häufiger zu mukosaler Heilung führt, was zu einem besseren Langzeitverlauf und geringeren Operations- und Hospitalisierungsraten führt (151). Daher könnte dieses Konzept des „*hit hard and early*“ bei Hochrisiko-Patienten wie zum Beispiel der Homozygoten für die 1007fs-Mutation zusammen mit anderen Prädiktoren einen besseren klinischen Verlauf ergeben. In der vorliegenden Arbeit konnte bestätigt werden, dass auch in der untersuchten Kohorte aus dem süddeutschen Raum für die 1007fs-Mutation homozygote Patienten nahezu alle einen schweren Verlauf aufwiesen, insbesondere wenn gleichzeitig ein Nikotinkonsum bestand. Die klinische Bewertung von SNPs, welche mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert sind, muss in Zusammenhang mit den jeweiligen Funktionen des Gens gesehen werden. Bei *NOD2* und den Autophagiegenen sind hier pathogenetische Zusammenhänge denkbar (z.B. bakterielle Fehlerkennung). Andere assoziierte SNPs in Genen oder Genregionen ohne funktionelle Bedeutung erscheinen in ihrer Rolle auch bezüglich der Prädiktion als eher klinisch untergeordnet.

7.5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden 18 Suszeptibilitätsloci (SNPs) in einer großen Kohorte aus Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Kontext zu anderen Kohorten untersucht und im Rahmen einer Genotyp-Phänotyp-Analyse mit klinischen Daten korreliert. Hierbei ergaben sich vor allem bei Morbus Crohn Assoziationen zu *NOD2* (bakterielle Antigen-Erkennung) und Autophagiegenen (*ATG16L1*, *IRGM*). Die 1007fs-Mutation im *NOD2*-Gen war mit einem schlechteren klinischen Verlauf assoziiert. Autophagie. Für Colitis ulcerosa fanden sich hierbei nur geringe Assoziationen.

In nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Arbeit kurz zusammengefasst.

Assoziation der SNPs zu Morbus Crohn				
Autor	diese Arbeit	Barrett	Jung	Waterman
Herkunft der Kohorte	München	US-Kanadier, Franko-Belgier, Briten	Franzosen	Kanadier
SNPs der Gene der bakteriellen Antigen-Erkennung (NOD2)				
rs2066844	ja	n.u.	ja	ja
rs2066845	ja	n.u.	ja	ja
rs2066847	ja	ja	ja	ja
SNPs der Autophagie-Gene				
rs3828309	ja	ja	n.u.	ja
rs4613763	nein	ja	n.u.	n.u.
SNPs von weiteren Genen				
rs13294	nein	n.u.	n.u.	n.u.
rs2274910	nein	ja	nein	n.u.
rs9286879	ja	ja	ja	n.u.
rs11584383	ja	ja	nein	n.u.
rs11747270	ja	ja	n.u.	ja
rs7746082	nein	ja	nein	n.u.
rs1456893	ja	ja	nein	n.u.
rs1551398	nein	ja	ja	n.u.
rs4986790	nein	n.u.	n.u.	n.u.
rs17582416	ja	ja	ja	ja
rs11175593	nein	ja	nein	nein
rs916977	ja	n.u.	ja	n.u.
rs1736135	ja	ja	ja	n.u.

n.u.: nicht untersucht

Tabelle: Assoziation der untersuchten SNPs zu Morbus Crohn im Vergleich mit Literaturdaten

Assoziation der SNPs zu Colitis ulcerosa					
Autor	diese Arbeit	Anderson	McGovern	McGovern	Waterman
Herkunft der Kohorte	München	Briten	Italiener, Niederländer	Amerikaner, Schweden	Kanadier
SNPs der Gene der bakteriellen Antigen-Erkennung (NOD2)					
rs2066844	nein	n.u.	nein	n.u.	nein
rs2066845	nein	n.u.	ja	n.u.	nein
rs2066847	nein	n.u.	nein	n.u.	ja
SNPs der Autophagie-Gene					
rs3828309	nein	n.u.	nein	nein	nein
rs4613763	nein	n.u.	ja	nein	n.u.
SNPs von weiteren Genen					
rs13294	nein	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
rs2274910	nein	nein	nein	nein	n.u.
rs9286879	nein	nein	nein	nein	n.u.
rs11584383	ja	ja	ja	ja	n.u.
rs11747270	nein	n.u.	n.u.	n.u.	ja
rs7746082	nein	nein	nein	ja	n.u.
rs1456893	nein	ja	ja	nein	n.u.
rs1551398	nein	ja	nein	nein	n.u.
rs4986790	nein	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
rs17582416	nein	ja	ja	nein	nein
rs11175593	nein	n.u.	nein	n.u.	nein
rs916977	ja	nein	n.u.	n.u.	n.u.
rs1736135	ja	nein	ja	ja	n.u.

n.u.: nicht untersucht

Tabelle: Assoziation der untersuchten SNPs zu Colitis ulcerosa im Vergleich mit Literaturdaten

8 Anhänge

8.1 Patienten-Fragebogen

DIE GRAU UNTERLEGTEN FELDER NICHT AUSFÜLLEN!!

Name
 Vorname
 Adresse
 Datum

Morbus Crohn ☐

Colitis Ulcerosa ☐

1.	Wann sind Sie geboren?
	Wie alt sind Sie? Jahre

2.	Geschlecht	Geschlecht
	Männlich <input type="checkbox"/>	1=Männlich <input type="checkbox"/>
	Weiblich <input type="checkbox"/>	2=Weiblich <input type="checkbox"/>

3.	Wie groß sind Sie? cm	Größe cm	BMI
	Wie viel wiegen Sie? kg	Gewicht kg	

4.	Wie alt waren Sie, als das erste Mal bei Ihnen M. Crohn oder Colitis ulcerosa diagnostiziert wurde? Jahre	Geburtsdatum
	Seit wie langer Zeit leiden Sie unter dieser Krankheit? Jahre	Alter Jahre
			1=0-16	<input type="checkbox"/> A1
			2=17-40	<input type="checkbox"/> A2
			3=>40	<input type="checkbox"/> A3

5.	Kreuzen Sie jene an, die Sie mal genommen haben oder zur Zeit noch nehmen:	Immunsuppressive Medikamente
	Azathioprin (Imurek, Azafalk, Zytrim, Imuran) <input type="checkbox"/>	0=nein <input type="checkbox"/>
	6-Mercaptopurin (Puri-Nethol, 6-MP) <input type="checkbox"/>	1=ja <input type="checkbox"/>
	6-Thioguanin (Thioguanin, Larvis) <input type="checkbox"/>	Infliximab 0=nein <input type="checkbox"/> ; 1=ja <input type="checkbox"/>
	Methotrexat (Lantarel, MTX, Metex, Farnitrexat) <input type="checkbox"/>	Humira 0=nein <input type="checkbox"/> ; 1=ja <input type="checkbox"/>
	Infliximab (Remicade) <input type="checkbox"/>	0=keine sonstige Anti-TNF-Therapie <input type="checkbox"/>
	Adalimumab (Humira) <input type="checkbox"/>	1=Certolizumab <input type="checkbox"/>
	Certolizumab (Cimzia) <input type="checkbox"/>	2=Natalizumab <input type="checkbox"/>
	Natalizumab (Tysabri) <input type="checkbox"/>	

Wann haben Sie das erste Mal eines dieser Medikamente genommen?
 Datum:

6.	Wurden Sie schon mal am Magen-Darm-Trakt wg. MC/CU operiert?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Chirurgischer Eingriff am Magen-Darm-Trakt	1=Ja <input type="checkbox"/> 0=Nein <input type="checkbox"/>
	Wenn ja, was, wo, wann?	Wenn ja, was, wie, wo, wann?
	Wurde Ihnen der Blinddarm entfernt?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Appendektomie	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

7.	Kreuzen Sie an, was Sie <u>haben</u> oder je <u>hatten</u> :	Komplikationen
	Fisteln (allgemein) Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Fisteln (allgemein) Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Perianale Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Perianale Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Entero-enterale Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Entero-enterale Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Entero-vesikale Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Entero-vesikale Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Entero-vaginale Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Entero-vaginale Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Entero-kutane Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Entero-kutane Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

8.	Haben oder hatten Sie je Stenosen?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Stenosen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
	- Wenn ja, wo?	Datum:		Wenn ja, wo?	Datum:	
	- Wann kam es zur 1. Stenose?	Datum:		- Wenn ja, wo?	Datum:	
	- Waren Sie zu diesem Zeitpunkt bereits seit 3 Monaten unter Immunsuppression (siehe Frage 5.)?	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	- Wann kam es zur 1. Stenose?	Datum:	
				- Waren Sie zu diesem Zeitpunkt bereits seit 3 Monaten unter Immunsuppression?	0=nein <input type="checkbox"/>	1=ja <input type="checkbox"/>

9.	Haben Sie Abszesse?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Abszesse	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
	Wenn ja, wo?	Datum:		Wenn ja, wo?	Datum:	

10.	Leiden Sie unter:			Extrainestinale Manifestationen		
	Gelenkschmerzen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Arthropathien	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
	Augenbeteiligung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Augenbeteiligung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
	Hautbeteiligung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Hautbeteiligung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
	Nicht-medikamentös induzierte Gallenkrankheit	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Gallenkrankheit	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

11.	Rauchen Sie?			Raucheranamnese		
	Ja	<input type="checkbox"/>		1=Ja	<input type="checkbox"/>	
	Nein	<input type="checkbox"/>		0=Nein	<input type="checkbox"/>	
	Ich habe geraucht	<input type="checkbox"/>		2=Ex	<input type="checkbox"/>	
	Wieviele Jahre?.....Wieviele Packung pro Tag?			Pack years		

12.	Leidet oder hat jemand in Ihrer Familie an M. Crohn oder Colitis ulcerosa gelitten?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Familienanamnese	1=Ja <input type="checkbox"/>	0=Nein <input type="checkbox"/>
	Wenn ja, wer? (Mutter, Vater, ...)	Datum:		Wenn ja, wer?	Datum:	

NUR AUSFÜLLEN, WENN SIE AN COLITIS ULCEROSA ERKRANKT SIND:

13.	Welche Abschnitte Ihres Darms sind bei der Colitis ulcerosa befallen?			Krankheitslokalisation		
	Proktitis	<input type="checkbox"/>		Proktitis	<input type="checkbox"/>	L1
	Linksseitige Colitis	<input type="checkbox"/>		Linksseitige Colitis	<input type="checkbox"/>	L2
	Pancolitis	<input type="checkbox"/>		Pancolitis	<input type="checkbox"/>	L3

NUR AUSFÜLLEN, WENN SIE AN MORBUS CROHN ERKRANKT SIND:

13.	Welche Abschnitte Ihres Darms sind beim Morbus Crohn befallen?			Krankheitslokalisation		
	Terminales Ileum	<input type="checkbox"/>		Terminales Ileum	<input type="checkbox"/>	L1
	Colon	<input type="checkbox"/>		Colon	<input type="checkbox"/>	L2
	Ileocolon	<input type="checkbox"/>		Ileocolon	<input type="checkbox"/>	L3
	Oberer Magen-Darm-Trakt (bitte genaue Lokalisation)	<input type="checkbox"/>		(alleiniger Befall nur L4 ankreuzen) Upper GI	<input type="checkbox"/>	L4
14.	Welche Komplikationen sind bei Ihnen aufgetreten?			Krankheitsverhalten		
	Keine Stenosen, keine Fisteln	<input type="checkbox"/>		Ø Stenosen, Ø Fisteln	<input type="checkbox"/>	B1
	Stenosen	<input type="checkbox"/>		Stenosen	<input type="checkbox"/>	B2
	Fisteln	<input type="checkbox"/>		Fisteln	<input type="checkbox"/>	B3
	Perianale Fistel	<input type="checkbox"/>		Perianale Fistel	<input type="checkbox"/>	p

8.2 Tabellen der Krankheitsverläufe

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die statistische Auswertung der Krankheitsverläufe für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Sie wurden mittels Fisher-Test berechnet und ermöglichen so den direkten Vergleich mit früheren Ergebnissen aus unserer Arbeitsgruppe. Die Tabellen zeigen die Ergebnisse ohne Bonferroni-Korrektur für multiples Testen, allerdings sind p-Werte $< 0,05$ kursiv und fett gedruckt; Werte, die nach Bonferroni-Korrektur für multiple Testung noch signifikant sind ($p < 7 \cdot 10^{-4}$), sind mit Fettdruck gekennzeichnet. Zum leichteren Erkennen innerhalb der Tabellen sind die signifikanten Werte in wissenschaftlicher Exponentialschreibweise dargestellt. Diesen Tabellen wurden die im Hauptteil der Arbeit beschriebenen signifikanten Werte entnommen.

Aufgelistet sind zunächst die Ergebnisse für Patienten mit Morbus Crohn, anschließend die für Colitis ulcerosa.

8.2.1 Tabellen für Morbus Crohn

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs13294 auf Chromosom 1

rs13294: Morbus Crohn							
rs13294	1. GG	2. GA	3. AA	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn	n=344	n=491	n=167				
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	296	431	151	1,000	0,223	0,190	0,656
	32	47	23	0,99 CI (0,59-1,63)	0,675 CI (0,37-1,26)	0,682 CI (0,39-1,22)	0,887 CI (0,55-1,41)
17 – 40 Jahre (A2)	225	332	103	0,789	0,090	3,84E-02	0,741
				0,945 CI (0,66-1,36)	1,48 CI (0,93-2,33)	1,56 CI (1-2,39)	1,07 CI (0,76-1,51)
> 40 Jahre (A3)	39	52	25	0,650	0,392	0,165	1,000
				1,11 CI (0,69-1,76)	0,765 CI (0,43-1,38)	0,692 CI (0,4-1,21)	0,995 CI (0,64-1,53)
Lokalisierung	245	350	126				
terminales Ileum (L1)	24	45	19	0,298	0,170	0,544	0,186
				0,736 CI (0,42-1,28)	0,612 CI (0,31-1,24)	0,831 CI (0,45-1,57)	0,699 CI (0,41-1,17)
Kolon (L2)	24	41	9	0,506	0,447	0,177	0,797
				0,819 CI (0,46-1,43)	1,41 CI (0,61-3,57)	1,72 CI (0,79-4,16)	0,925 CI (0,53-1,58)
Ileokolon (L3)	153	211	76	0,609	0,735	1,000	0,629
				1,1 CI (0,77-1,56)	1,09 CI (0,69-1,74)	0,999 CI (0,64-1,54)	1,1 CI (0,79-1,52)
Oberer GI-Trakt (L4)	2	3	3	1,000	0,342	0,192	0,723
				0,952 CI (0,079-8,38)	0,339 CI (0,028-3)	0,355 CI (0,047-2,69)	0,645 CI (0,063-3,64)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	5	9	0	0,788	0,171	0,121	1,000
				0,79 CI (0,21-2,66)	Inf CI (0,47-Inf)	Inf CI (0,72-Inf)	1,08 CI (0,28-3,64)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	1	5	1	0,409	1,000	1,000	0,433
				0,283 CI (0,006-2,55)	0,513 CI (0,0065-40,5)	1,81 CI (0,2-86,3)	0,321 CI (0,007-2,67)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	36	36	18	0,125	1,000	0,252	0,234
				1,5 CI (0,89-2,54)	1,03 CI (0,54-2,03)	0,688 CI (0,36-1,34)	1,35 CI (0,83-2,16)
Ileum (L1 + L3)	177	256	95	0,852	0,538	0,723	0,723
				0,956 CI (0,65-1,4)	0,85 CI (0,5-1,42)	0,889 CI (0,54-1,45)	0,927 CI (0,65-1,33)
Verhalten	240	339	123				
nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	64	68	31	0,070	0,802	0,249	0,132
				1,45 CI (0,96-2,18)	1,08 CI (0,64-1,84)	0,745 CI (0,45-1,26)	1,33 CI (0,91-1,94)
mit perianalen Fisteln (B1p)	4	8	6	0,769	0,094	0,216	0,325
				0,702 CI (0,15-2,66)	0,332 CI (0,067-1,43)	0,472 CI (0,14-1,69)	0,543 CI (0,13-1,75)
strikturierend (B2)	64	96	31	0,706	0,802	0,557	0,858
				0,921 CI (0,62-1,36)	1,08 CI (0,64-1,84)	1,17 CI (0,72-1,95)	0,959 CI (0,66-1,38)
mit perianalen Fisteln (B2p)	5	14	6	0,237	0,194	0,796	0,139
				0,494 CI (0,14-1,48)	0,416 CI (0,098-1,67)	0,84 CI (0,29-2,73)	0,471 CI (0,14-1,31)
penetrierend (B3)	92	134	45	0,796	0,819	0,591	0,935
				0,951 CI (0,67-1,35)	1,08 CI (0,67-1,74)	1,13 CI (0,73-1,78)	0,983 CI (0,7-1,37)
mit perianalen Fisteln (B3p)	11	19	4	0,704	0,781	0,467	1,000
				0,809 CI (0,34-1,83)	1,43 CI (0,41-6,28)	1,76 CI (0,57-7,28)	0,917 CI (0,4-2)
perianale Fisteln (p)	20	41	16	0,179	0,140	0,634	0,133
				0,678 CI (0,37-1,21)	0,583 CI (0,28-1,24)	0,86 CI (0,46-1,69)	0,651 CI (0,36-1,12)
Operationen	165/301	250/431	87/151	0,405	0,616	1,000	0,390
				0,879 CI (0,65-1,2)	0,893 CI (0,59-1,35)	1,02 CI (0,68-1,5)	0,882 CI (0,66-1,18)
Abszesse	72/275	133/404	45/141	0,062	0,249	0,917	0,065
				0,723 CI (0,51-1,03)	0,757 CI (0,47-1,21)	1,05 CI (0,68-1,62)	0,732 CI (0,52-1,02)
Fisteln	128/307	208/434	71/153	0,100	0,369	0,778	0,104
				0,777 CI (0,57-1,05)	0,826 CI (0,55-1,24)	1,06 CI (0,72-1,57)	0,79 CI (0,59-1,05)
Stenosen	177/307	265/433	84/152	0,361	0,689	0,212	0,567
				0,863 CI (0,63-1,18)	1,1 CI (0,73-1,66)	1,28 CI (0,86-1,89)	0,921 CI (0,69-1,23)
extraintestinale Manifestation	101/184	159/287	58/99	0,925	0,616	0,639	0,787
				0,98 CI (0,66-1,45)	0,861 CI (0,51-1,45)	0,878 CI (0,54-1,43)	0,948 CI (0,66-1,37)
Familienanamnese	55/237	65/358	12/120	0,144	2,44E-03	4,37E-02	2,43E-02
				1,36 CI (0,89-2,08)	2,71 CI (1,4-5,82)	1,99 CI (1-4,22)	1,57 CI (1-2,36)
Rauchverhalten	234	371	120				
Nichtraucher	111	164	54	0,451	0,736	0,916	0,473
				1,14 CI (0,81-1,6)	1,1 CI (0,69-1,76)	0,968 CI (0,63-1,5)	1,13 CI (0,82-1,56)
Raucher	80	143	46	0,300	0,482	1,000	0,285
				0,829 CI (0,58-1,18)	0,836 CI (0,52-1,36)	1,01 CI (0,65-1,58)	0,83 CI (0,59-1,16)
Ex-Raucher	43	64	20	0,743	0,770	1,000	0,677
				1,08 CI (0,69-1,69)	1,13 CI (0,61-2,13)	1,04 CI (0,59-1,91)	1,09 CI (0,71-1,66)
Immunsuppressiva	260/296	361/429	130/151	0,196	0,653	0,602	0,221
				1,36 CI (0,87-2,17)	1,17 CI (0,62-2,15)	0,858 CI (0,48-1,48)	1,31 CI (0,85-2,04)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,871	0,685	0,583	0,967
Mittelwert ± s	33,3±14,2	33,0±13,0	34,6±15,8				
Bereich	13-71	8-64	13-74				
Median	31,0	29,5	30,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,371	0,796	0,347	0,534
Mittelwert ± s	6,2±6,9	7,3±8,8	5,8±7,8				
Bereich	0-26	0-35	0-29				
Median	3,0	3,0	2,5				

Tabelle 8.2-1: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs13294 auf Chromosom 1

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs2274910 auf Chromosom 1

rs2274910: Morbus Crohn							
rs2274910	1. CC n=501	2. CT n=411	3. TT n=98	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn	444	362	82				
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	45	48	10	0,184 0,738 CI (0,47-1,16)	0,558 0,812 CI (0,38-1,89)	1,000 1,1 CI (0,52-2,56)	0,208 0,751 CI (0,48-1,16)
17 – 40 Jahre (A2)	335	270	61	0,806 1,05 CI (0,75-1,46)	0,889 1,06 CI (0,58-1,86)	1,000 1,01 CI (0,55-1,79)	0,816 1,05 CI (0,77-1,44)
> 40 Jahre (A3)	64	44	11	0,406 1,22 CI (0,79-1,88)	1,000 1,09 CI (0,53-2,4)	0,714 0,893 CI (0,43-2,02)	0,431 1,19 CI (0,79-1,79)
Lokalisierung terminales Ileum (L1)	365 46	296 32	69 11	0,545 1,19 CI (0,72-1,99)	0,440 0,761 CI (0,36-1,73)	0,298 0,64 CI (0,29-1,49)	0,821 1,08 CI (0,68-1,73)
Kolon (L2)	40	32	4	1,000 1,02 CI (0,6-1,72)	0,275 2 CI (0,69-7,95)	0,265 1,97 CI (0,66-7,92)	0,716 1,12 CI (0,68-1,87)
Ileokolon (L3)	219	183	44	0,689 0,926 CI (0,67-1,28)	0,593 0,853 CI (0,48-1,5)	0,785 0,92 CI (0,51-1,63)	0,595 0,912 CI (0,67-1,24)
Oberer GI-Trakt (L4)	4	4	1	1,000 0,809 CI (0,15-4,38)	0,581 0,754 CI (0,073-37,6)	1,000 0,932 CI (0,09-46,5)	1,000 0,798 CI (0,16-3,74)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	9	7	0	1,000 1,04 CI (0,34-3,34)	0,366 Inf CI (0,37-Inf)	0,355 Inf CI (0,34-Inf)	0,801 1,29 CI (0,42-4,13)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	3	3	1	1,000 0,81 CI (0,11-6,09)	0,501 0,564 CI (0,045-30)	0,569 0,697 CI (0,055-37,1)	1,000 0,748 CI (0,11-4,46)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	44	35	8	1,000 1,02 CI (0,62-1,69)	1,000 1,05 CI (0,46-2,7)	1,000 1,02 CI (0,44-2,68)	1,000 1,03 CI (0,64-1,65)
Ileum (L1 + L3)	265	215	55	1,000 0,998 CI (0,7-1,43)	0,237 0,675 CI (0,33-1,3)	0,286 0,676 CI (0,33-1,32)	0,738 0,933 CI (0,66-1,31)
Verhalten nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	355 88	291 64	66 11	0,456 1,17 CI (0,8-1,72)	0,205 1,65 CI (0,81-3,65)	0,404 1,41 CI (0,68-3,16)	0,247 1,24 CI (0,86-1,79)
mit perianalen Fisteln (B1p)	7	10	1	0,324 0,566 CI (0,18-1,67)	1,000 1,31 CI (0,16-59,8)	0,475 2,31 CI (0,32-102)	0,475 0,633 CI (0,21-1,81)
strikturierend (B2)	94	75	23	0,858 1,04 CI (0,7-1,5)	0,179 0,674 CI (0,37-1,24)	0,169 0,65 CI (0,36-1,21)	0,800 0,952 CI (0,67-1,34)
mit perianalen Fisteln (B2p)	9	13	1	0,196 0,557 CI (0,21-1,43)	1,000 1,69 CI (0,23-75,2)	0,481 3,03 CI (0,44-131)	0,397 0,638 CI (0,24-1,61)
penetrierend (B3)	138	115	28	0,872 0,973 CI (0,7-1,35)	0,586 0,863 CI (0,49-1,53)	0,678 0,887 CI (0,5-1,59)	0,760 0,952 CI (0,7-1,3)
mit perianalen Fisteln (B3p)	19	14	2	0,858 1,12 CI (0,52-2,46)	0,552 1,81 CI (0,42-16,4)	0,746 1,62 CI (0,36-15)	0,608 1,2 CI (0,58-2,55)
perianale Fisteln (p)	35	37	4	0,269 0,759 CI (0,45-1,27)	0,373 1,76 CI (0,61-6,99)	0,146 2,32 CI (0,8-9,19)	0,552 0,857 CI (0,52-1,41)
Operationen	251/443	212/361	49/87	0,567 0,919 CI (0,69-1,23)	1,000 1,01 CI (0,62-1,65)	0,717 1,1 CI (0,67-1,82)	0,636 0,937 CI (0,71-1,23)
Abszesse	127/410	97/340	24/80	0,472 1,12 CI (0,81-1,56)	0,896 1,05 CI (0,61-1,85)	0,785 0,932 CI (0,53-1,66)	0,544 1,11 CI (0,81-1,51)
Fisteln	204/449	171/365	40/88	0,724 0,945 CI (0,71-1,26)	1,000 0,999 CI (0,62-1,63)	0,905 1,06 CI (0,65-1,74)	0,739 0,955 CI (0,73-1,25)
Stenosen	252/446	223/366	60/88	0,224 0,833 CI (0,62-1,11)	4,47E-02 0,607 CI (0,36-1,01)	0,222 0,728 CI (0,43-1,22)	0,078 0,785 CI (0,6-1,03)
extraintestinale Manifestation	167/295	122/229	33/51	0,479 1,14 CI (0,8-1,64)	0,357 0,712 CI (0,36-1,37)	0,162 0,623 CI (0,31-1,21)	0,801 1,05 CI (0,75-1,48)
Familienanamnese	68/356	49/299	12/67	0,413 1,2 CI (0,79-1,85)	1,000 1,08 CI (0,54-2,35)	0,720 0,899 CI (0,43-1,98)	0,437 1,18 CI (0,79-1,76)
Rauchverhalten Nichtraucher	365 165	297 136	73 35	0,937 0,977 CI (0,71-1,34)	0,701 0,896 CI (0,52-1,53)	0,794 0,917 CI (0,53-1,59)	0,824 0,96 CI (0,71-1,3)
Raucher	133	114	22	0,628 0,92 CI (0,66-1,28)	0,349 1,33 CI (0,75-2,41)	0,223 1,44 CI (0,81-2,64)	0,939 0,986 CI (0,72-1,35)
Ex-Raucher	67	47	16	0,409 1,2 CI (0,78-1,84)	0,513 0,801 CI (0,42-1,59)	0,226 0,671 CI (0,34-1,36)	0,699 1,1 CI (0,74-1,63)
Immunsuppressiva	371/436	308/363	76/83	0,921 1,02 CI (0,68-1,53)	0,164 0,526 CI (0,2-1,21)	0,158 0,516 CI (0,19-1,2)	0,702 0,922 CI (0,62-1,37)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,170	0,275	0,708	0,121
Mittelwert ± s	34,9±14,7	32,3±12,6	30,9±15,0				
Bereich	13-74	8-63	14-69				
Median	31,0	29,0	26,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,922	0,691	0,643	0,981
Mittelwert ± s	6,6±8,5	6,8±7,8	6,0±6,1				
Bereich	0-35	0-33	0-16				
Median	2,0	3,0	3,5				

Tabelle 8.2-2: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs2274910 auf Chromosom 1

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs9286879 auf Chromosom 1

rs9286879: Morbus Crohn							
rs9286879	1. AA n=580	2. GA n=398	3. GG n=55	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	55	45	7	0,277 0,781 CI (0,5-1,22)	0,489 0,769 CI (0,32-2,12)	1,000 0,984 CI (0,41-2,75)	0,253 0,78 CI (0,51-1,19)
17 – 40 Jahre (A2)	387	253	39	0,872 1,03 CI (0,74-1,43)	1,000 1,01 CI (0,48-2)	1,000 0,981 CI (0,46-1,98)	0,877 1,03 CI (0,75-1,4)
> 40 Jahre (A3)	73	41	6	0,412 1,2 CI (0,78-1,86)	0,833 1,27 CI (0,51-3,76)	1,000 1,05 CI (0,41-3,21)	0,374 1,21 CI (0,8-1,83)
Lokalisierung	428	276	41				
terminales Ileum (L1)	62	26	3	4,81E-02 1,63 CI (0,98-2,76)	0,245 2,14 CI (0,65-11,2)	1,000 1,32 CI (0,37-7,12)	3,14E-02 1,68 CI (1-2,79)
Kolon (L2)	45	29	3	1,000 1 CI (0,6-1,7)	0,786 1,49 CI (0,44-7,83)	0,781 1,49 CI (0,43-7,99)	0,903 1,05 CI (0,63-1,75)
Ileokolon (L3)	247	179	27	0,069 0,74 CI (0,53-1,02)	0,407 0,708 CI (0,33-1,44)	1,000 0,957 CI (0,44-1,99)	4,85E-02 0,736 CI (0,54-1)
Oberer GI-Trakt (L4)	5	3	1	1,000 1,08 CI (0,21-6,98)	0,424 0,474 CI (0,05-22,9)	0,427 0,441 CI (0,03-23,6)	1,000 0,925 CI (0,2-4,7)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	10	6	0	1,000 1,08 CI (0,35-3,65)	1,000 Inf CI (0,21-Inf)	1,000 Inf CI (0,17-Inf)	0,801 1,24 CI (0,4-4,2)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	6	1	0	0,256 3,9 CI (0,47-180)	1,000 Inf CI (0,11-Inf)	1,000 Inf CI (0,004-Inf)	0,249 4,49 CI (0,54-207)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	53	32	7	0,813 1,08 CI (0,66-1,78)	0,460 0,687 CI (0,28-1,93)	0,312 0,638 CI (0,25-1,85)	1,000 1,01 CI (0,63-1,61)
Ileum (L1 + L3)	309	205	30	0,602 0,899 CI (0,63-1,28)	1,000 0,952 CI (0,42-2,03)	0,850 1,06 CI (0,45-2,31)	0,617 0,906 CI (0,64-1,27)
Verhalten	414	270	41				
nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	95	63	9	0,926 0,979 CI (0,67-1,43)	1,000 1,06 CI (0,47-2,61)	1,000 1,08 CI (0,47-2,72)	1,000 0,989 CI (0,69-1,43)
mit perianalen Fisteln (B1p)	9	8	1	0,617 0,728 CI (0,25-2,2)	1,000 0,889 CI (0,12-39,9)	1,000 1,22 CI (0,16-55,5)	0,632 0,746 CI (0,26-2,15)
strikturierend (B2)	119	64	14	0,158 1,3 CI (0,9-1,88)	0,475 0,778 CI (0,38-1,67)	0,176 0,6 CI (0,28-1,32)	0,311 1,2 CI (0,85-1,71)
mit perianalen Fisteln (B2p)	14	8	2	0,828 1,15 CI (0,44-3,2)	0,647 0,683 CI (0,15-6,41)	0,626 0,597 CI (0,11-5,97)	1,000 1,05 CI (0,43-2,69)
penetrierend (B3)	156	117	11	0,151 0,791 CI (0,57-1,09)	0,179 1,65 CI (0,78-3,75)	0,060 2,08 CI (0,96-4,8)	0,357 0,865 CI (0,63-1,18)
mit perianalen Fisteln (B3p)	21	10	4	0,456 1,39 CI (0,61-3,36)	0,267 0,495 CI (0,16-2,09)	0,097 0,357 CI (0,10-1,64)	0,861 1,13 CI (0,54-2,45)
perianale Fisteln (p)	44	26	7	0,614 1,17 CI (0,69-2,02)	0,191 0,564 CI (0,23-1,56)	0,101 0,48 CI (0,19-1,38)	0,905 1,04 CI (0,64-1,73)
Operationen	286/518	202/344	32/50	0,326 0,867 CI (0,65-1,15)	0,296 0,694 CI (0,36-1,31)	0,539 0,801 CI (0,41-1,54)	0,224 0,843 CI (0,64-1,11)
Abszesse	139/488	99/314	16/47	0,384 0,865 CI (0,63-1,19)	0,406 0,772 CI (0,39-1,56)	0,739 0,892 CI (0,45-1,83)	0,290 0,852 CI (0,63-1,16)
Fisteln	226/523	170/349	24/50	0,111 0,801 CI (0,6-1,06)	0,552 0,825 CI (0,44-1,54)	1,000 1,03 CI (0,54-1,95)	0,109 0,804 CI (0,61-1,05)
Stenosen	300/519	212/349	31/52	0,399 0,885 CI (0,66-1,18)	0,883 0,928 CI (0,49-1,72)	0,880 1,05 CI (0,55-1,97)	0,417 0,891 CI (0,68-1,17)
extraintestinale Manifestation	196/339	113/215	20/34	0,254 1,24 CI (0,86-1,77)	1,000 0,96 CI (0,43-2,07)	0,580 0,776 CI (0,34-1,71)	0,313 1,2 CI (0,85-1,68)
Familienanamnese	83/425	47/278	5/37	0,427 1,19 CI (0,79-1,81)	0,513 1,55 CI (0,58-5,26)	0,814 1,3 CI (0,47-4,5)	0,336 1,23 CI (0,82-1,84)
Rauchverhalten	425	283	43				
Nichtraucher	188	133	20	0,488 0,895 CI (0,65-1,22)	0,872 0,912 CI (0,46-1,81)	1,000 1,02 CI (0,51-2,05)	0,506 0,897 CI (0,66-1,21)
Raucher	159	101	17	0,691 1,08 CI (0,78-1,49)	0,869 0,914 CI (0,46-1,86)	0,614 0,849 CI (0,42-1,75)	0,760 1,05 CI (0,77-1,44)
Ex-Raucher	78	49	6	0,765 1,07 CI (0,71-1,63)	0,676 1,39 CI (0,55-4,16)	0,668 1,29 CI (0,5-3,95)	0,630 1,11 CI (0,75-1,65)
Immunsuppressiva	451/519	282/336	41/49	0,231 1,27 CI (0,84-1,9)	0,512 1,29 CI (0,5-2,95)	1,000 1,02 CI (0,39-2,36)	0,214 1,27 CI (0,86-1,88)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,263	0,523	0,276	0,415
Mittelwert ± s	34,1±13,6	31,9±14,0	37,0±14,7				
Bereich	13-74	8-71	18-58				
Median	31,0	29,5	32,5				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,995	0,252	0,275	0,797
Mittelwert ± s	6,7±7,7	6,8±8,6	4,5±6,1				
Bereich	0-33	0-35	0-15				
Median	3,0	2,0	1,0				

Tabelle 8.2-3: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs9286879 auf Chromosom 1

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs11584383 auf Chromosom 1

rs11584383: Morbus Crohn							
rs11584383	1. TT n=579	2. CT n=386	3. CC n=57	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	507 61	339 41	52 5	1,000 0,994 CI (0,64-1,56)	0,821 1,29 CI (0,49-4,3)	0,817 1,29 CI (0,48-4,4)	0,918 1,03 CI (0,67-1,58)
17 – 40 Jahre (A2)	394	239	41	1,92E-02 1,46 CI (1,1-2,02)	1,000 0,936 CI (0,42-1,93)	0,250 0,642 CI (0,29-1,34)	4,30E-02 1,38 CI (1-1,89)
> 40 Jahre (A3)	52	59	6	3,48E-03 0,543 CI (0,36-0,827)	0,810 0,876 CI (0,35-2,63)	0,422 1,61 CI (0,65-4,84)	6,75E-03 0,574 CI (0,38-0,864)
Lokalisierung terminales Ileum (L1)	424 53	279 35	34 3	1,000 0,996 CI (0,62-1,62)	0,785 1,48 CI (0,44-7,8)	0,781 1,48 CI (0,43-7,96)	0,910 1,03 CI (0,65-1,66)
Kolon (L2)	47	24	5	0,308 1,32 CI (0,77-2,32)	0,571 0,724 CI (0,26-2,51)	0,223 0,547 CI (0,18-1,98)	0,463 1,22 CI (0,73-2,07)
Ileokolon (L3)	261	170	17	0,875 1,03 CI (0,74-1,42)	0,204 1,6 CI (0,74-3,44)	0,267 1,56 CI (0,71-3,4)	0,647 1,08 CI (0,79-1,47)
Oberer GI-Trakt (L4)	5	4	0	0,746 0,821 CI (0,17-4,17)	1,000 Inf CI (0,072-Inf)	1,000 Inf CI (0,079-Inf)	1,000 0,922 CI (0,2-4,69)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	8	6	1	0,790 0,875 CI (0,26-3,1)	0,504 0,635 CI (0,081-29)	0,557 0,726 CI (0,084-34,4)	0,795 0,841 CI (0,26-2,76)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	5	2	0	0,709 1,65 CI (0,27-17,5)	1,000 Inf CI (0,072-Inf)	1,000 Inf CI (0,023-Inf)	0,705 1,85 CI (0,3-19,6)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	45	38	8	0,234 0,753 CI (0,46-1,23)	4,41E-02 0,387 CI (0,16-1,05)	0,128 0,514 CI (0,21-1,41)	0,113 0,69 CI (0,43-1,1)
Ileum (L1 + L3)	314	205	20	0,861 1,03 CI (0,72-1,47)	0,070 1,99 CI (0,9-4,32)	0,104 1,93 CI (0,86-4,27)	0,556 1,12 CI (0,79-1,57)
Verhalten nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	416 87	269 69	33 10	0,162 0,767 CI (0,53-1,12)	0,270 0,609 CI (0,27-1,49)	0,537 0,794 CI (0,34-1,97)	0,107 0,747 CI (0,52-1,08)
mit perianalen Fisteln (B1p)	15	3	0	0,052 3,31 CI (0,92-18)	0,616 Inf CI (0,28-Inf)	1,000 Inf CI (0,05-Inf)	2,95E-02 3,72 CI (1-20,2)
strikturierend (B2)	112	76	7	0,726 0,936 CI (0,66-1,34)	0,545 1,37 CI (0,56-3,84)	0,536 1,46 CI (0,59-4,16)	0,866 0,972 CI (0,69-1,38)
mit perianalen Fisteln (B2p)	12	11	1	0,394 0,697 CI (0,28-1,77)	1,000 0,951 CI (0,13-41,9)	1,000 1,36 CI (0,19-60,5)	0,529 0,718 CI (0,29-1,78)
penetrierend (B3)	168	98	14	0,335 1,18 CI (0,85-1,64)	0,855 0,92 CI (0,42-2,04)	0,568 0,778 CI (0,35-1,76)	0,394 1,15 CI (0,84-1,58)
mit perianalen Fisteln (B3p)	22	12	1	0,720 1,2 CI (0,56-2,7)	1,000 1,78 CI (0,27-76)	1,000 1,49 CI (0,21-65,8)	0,602 1,24 CI (0,59-2,73)
perianale Fisteln (p)	49	26	2	0,390 1,28 CI (0,76-2,19)	0,302 2,54 CI (0,64-22,1)	0,559 1,98 CI (0,47-17,7)	0,232 1,37 CI (0,83-2,31)
Operationen	297/514	192/339	26/51	0,777 1,05 CI (0,79-1,4)	0,375 1,32 CI (0,71-2,44)	0,454 1,26 CI (0,67-2,37)	0,588 1,08 CI (0,82-1,42)
Abszesse	152/477	89/318	12/47	0,270 1,2 CI (0,87-1,67)	0,414 1,36 CI (0,67-2,97)	0,862 1,13 CI (0,54-2,51)	0,198 1,22 CI (0,9-1,67)
Fisteln	253/528	141/337	22/50	0,081 1,28 CI (0,96-1,7)	0,658 1,17 CI (0,63-2,21)	0,878 0,916 CI (0,48-1,76)	0,093 1,26 CI (0,96-1,66)
Stenosen	310/521	202/340	25/51	1,000 1 CI (0,75-1,34)	0,180 1,53 CI (0,82-2,84)	0,173 1,52 CI (0,81-2,87)	0,684 1,06 CI (0,81-1,4)
extraintestinale Manifestation	181/328	130/224	13/29	0,541 0,891 CI (0,62-1,27)	0,333 1,51 CI (0,66-3,54)	0,232 1,7 CI (0,73-4,04)	0,801 0,947 CI (0,67-1,34)
Familienanamnese	83/409	46/279	6/45	0,233 1,29 CI (0,85-1,97)	0,326 1,65 CI (0,66-4,94)	0,827 1,28 CI (0,5-3,92)	0,151 1,33 CI (0,89-1,99)
Rauchverhalten Nichtraucher	424 194	275 120	46 25	0,587 1,09 CI (0,79-1,5)	0,280 0,709 CI (0,37-1,37)	0,202 0,651 CI (0,33-1,28)	0,882 1,02 CI (0,76-1,38)
Raucher	162	99	13	0,576 1,1 CI (0,79-1,53)	0,202 1,57 CI (0,78-3,35)	0,403 1,43 CI (0,69-3,1)	0,358 1,15 CI (0,84-1,58)
Ex-Raucher	68	56	8	0,156 0,747 CI (0,5-1,13)	0,833 0,907 CI (0,39-2,35)	0,842 1,21 CI (0,52-3,18)	0,176 0,767 CI (0,52-1,14)
Immunsuppressiva	444/506	283/340	40/49	0,070 1,44 CI (0,96-2,17)	0,259 1,61 CI (0,65-3,58)	0,839 1,12 CI (0,45-2,51)	0,054 1,46 CI (0,99-2,17)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,180	0,583	0,871	0,156
Mittelwert ± s	32,3±13,8	35,0±13,5	36,1±17,1				
Bereich	13-74	8-69	14-64				
Median	29,0	32,5	37,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,388	0,806	0,973	0,376
Mittelwert ± s	6,2±7,4	7,3±8,8	7,1±9,5				
Bereich	0-35	0-35	0-25				
Median	3,0	3,0	2,0				

Tabelle 8.2-4: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs11584383 auf Chromosom 1

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs3828309 auf Chromosom 2

rs3828309: Morbus Crohn							
rs3828309	1. CC n=351	2. CT n=485	3. TT n=178	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	309 32	427 55	155 17	0,355 0,782 CI (0,48-1,27)	0,873 0,938 CI (0,49-1,87)	0,573 1,2 CI (0,66-2,28)	0,443 0,818 CI (0,51-1,29)
17 – 40 Jahre (A2)	248	315	107	4,30E-02 1,44 CI (1-2,1)	1,04E-02 1,82 CI (1,1-2,9)	0,294 1,26 CI (0,82-1,92)	1,15E-02 1,54 CI (1,1-2,19)
> 40 Jahre (A3)	29	57	31	0,105 0,673 CI (0,4-1,1)	1,93E-03 0,415 CI (0,23-0,746)	0,051 0,617 CI (0,37-1,04)	1,64E-02 0,582 CI (0,36-0,92)
Lokalisierung							
terminales Ileum (L1)	255 28	351 39	126 20	1,000 0,987 CI (0,57-1,7)	0,191 0,654 CI (0,34-1,29)	0,206 0,663 CI (0,36-1,26)	0,633 0,874 CI (0,52-1,44)
Kolon (L2)	36	26	14	9,49E-03 2,05 CI (1,2-3,65)	0,519 1,31 CI (0,66-2,75)	0,195 0,641 CI (0,31-1,38)	2,15E-02 1,79 CI (1,1-2,98)
Ileokolon (L3)	144	235	69	1,07E-02 0,641 CI (0,45-0,906)	0,826 1,07 CI (0,68-1,68)	1,74E-02 1,67 CI (1,1-2,59)	0,057 0,739 CI (0,54-1,02)
Oberer GI-Trakt (L4)	2	3	3	1,000 0,917 CI (0,076-8,07)	0,337 0,325 CI (0,027-2,88)	0,191 0,354 CI (0,047-2,68)	0,720 0,621 CI (0,061-3,5)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	5	8	2	1,000 0,858 CI (0,22-3,01)	1,000 1,24 CI (0,2-13,2)	1,000 1,44 CI (0,28-14,2)	1,000 0,934 CI (0,25-3,04)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	4	2	1	0,245 2,78 CI (0,39-30,9)	1,000 1,99 CI (0,19-98,8)	1,000 0,717 CI (0,037-42,6)	0,245 2,51 CI (0,42-17,3)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	36	38	17	0,258 1,35 CI (0,81-2,27)	1,000 1,05 CI (0,55-2,1)	0,420 0,779 CI (0,41-1,53)	0,347 1,26 CI (0,78-2,02)
Ileum (L1 + L3)	172	274	89	3,83E-03 0,583 CI (0,4-0,852)	0,559 0,862 CI (0,52-1,4)	0,113 1,48 CI (0,9-2,39)	1,42E-02 0,651 CI (0,46-0,925)
Verhalten							
nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	243 44	349 85	120 35	0,085 0,687 CI (0,45-1,05)	2,12E-02 0,538 CI (0,31-0,929)	0,332 0,782 CI (0,48-1,29)	2,46E-02 0,643 CI (0,43-0,96)
mit perianalen Fisteln (B1p)	6	8	4	1,000 1,08 CI (0,3-3,6)	0,736 0,735 CI (0,17-3,61)	0,513 0,681 CI (0,18-3,15)	1,000 0,964 CI (0,29-2,82)
strikturierend (B2)	74	90	29	0,226 1,26 CI (0,86-1,84)	0,219 1,37 CI (0,81-2,35)	0,808 1,09 CI (0,66-1,84)	0,156 1,29 CI (0,9-1,84)
mit perianalen Fisteln (B2p)	8	13	4	0,826 0,88 CI (0,31-2,33)	1,000 0,987 CI (0,26-4,57)	1,000 1,12 CI (0,34-4,82)	1,000 0,905 CI (0,33-2,25)
penetrierend (B3)	101	134	43	0,444 1,14 CI (0,81-1,62)	0,307 1,27 CI (0,79-2,06)	0,663 1,12 CI (0,71-1,77)	0,332 1,17 CI (0,84-1,63)
mit perianalen Fisteln (B3p)	10	19	5	0,563 0,746 CI (0,3-1,72)	1,000 0,987 CI (0,3-3,77)	0,810 1,32 CI (0,46-4,64)	0,711 0,796 CI (0,33-1,76)
perianale Fisteln (p)	24	40	13	0,511 0,817 CI (0,46-1,42)	0,858 0,932 CI (0,44-2,05)	0,749 1,14 CI (0,58-2,39)	0,536 0,845 CI (0,49-1,42)
Operationen	181/306	246/432	84/156	0,596 1,09 CI (0,8-1,49)	0,320 1,24 CI (0,83-1,86)	0,511 1,13 CI (0,77-1,66)	0,394 1,13 CI (0,85-1,51)
Abszesse	93/286	115/399	46/146	0,313 1,19 CI (0,84-1,67)	0,913 1,05 CI (0,67-1,65)	0,596 0,88 CI (0,57-1,36)	0,384 1,15 CI (0,83-1,58)
Fisteln	147/306	201/438	65/160	0,601 1,09 CI (0,8-1,48)	0,142 1,35 CI (0,9-2,03)	0,266 1,24 CI (0,85-1,82)	0,324 1,15 CI (0,87-1,54)
Stenosen	191/308	258/437	85/157	0,447 1,13 CI (0,83-1,55)	0,111 1,38 CI (0,92-2,08)	0,301 1,22 CI (0,83-1,79)	0,225 1,19 CI (0,89-1,6)
extraintestinale Manifestation	111/201	148/272	62/104	0,926 1,03 CI (0,7-1,52)	0,542 0,836 CI (0,5-1,39)	0,417 0,809 CI (0,5-1,31)	0,930 0,975 CI (0,68-1,4)
Familienanamnese	48/250	67/335	16/137	0,834 0,951 CI (0,61-1,46)	0,063 1,79 CI (0,95-3,54)	3,31E-02 1,89 CI (1-3,64)	0,612 1,11 CI (0,73-1,68)
Rauchverhalten							
Nichtraucher	257 117	338 149	139 63	0,740 1,06 CI (0,75-1,49)	1,000 1,01 CI (0,65-1,56)	0,840 0,951 CI (0,63-1,44)	0,816 1,04 CI (0,76-1,43)
Raucher	98	123	54	0,669 1,08 CI (0,76-1,53)	0,914 0,97 CI (0,62-1,52)	0,677 0,901 CI (0,59-1,38)	0,811 1,04 CI (0,75-1,44)
Ex-Raucher	42	66	22	0,336 0,805 CI (0,51-1,26)	1,000 1,04 CI (0,57-1,92)	0,366 1,29 CI (0,74-2,3)	0,543 0,864 CI (0,56-1,31)
Immunsuppressiva	260/307	368/421	132/159	0,327 0,797 CI (0,51-1,25)	0,689 1,13 CI (0,65-1,95)	0,179 1,42 CI (0,82-2,41)	0,547 0,885 CI (0,59-1,34)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,963	0,618	0,620	0,842
Mittelwert ± s	33,7±13,3	33,6±14,3	32,3±13,3				
Bereich	8-65	13-74	14-67				
Median	30,0	31,0	29,5				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,750	0,812	0,983	0,742
Mittelwert ± s	6,9±8,3	6,5±8,1	6,5±7,1				
Bereich	0-33	0-35	0-25				
Median	2,0	3,0	4,5				

Tabelle 8.2-5: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs3828309 auf Chromosom 2

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs4613763 auf Chromosom 5

rs4613763: Morbus Crohn							
rs4613763	1. TT	2. CT	3. CC	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn	n=716	n=261	n=41				
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	627 80	227 21	39 3	0,187 1,43 CI (0,85-2,51)	0,459 1,75 CI (0,53-9,11)	1,000 1,22 CI (0,34-6,73)	0,138 1,47 CI (0,9-2,5)
17 – 40 Jahre (A2)	462	175	31	0,329 0,832 CI (0,57-1,2)	0,572 0,723 CI (0,28-1,65)	0,838 0,869 CI (0,32-2,09)	0,273 0,816 CI (0,57-1,16)
> 40 Jahre (A3)	85	31	5	1,000 0,992 CI (0,63-1,6)	1,000 1,07 CI (0,4-3,59)	1,000 1,08 CI (0,38-3,79)	1,000 1 CI (0,65-1,57)
Lokalisierung	511	186	36				
terminales Ileum (L1)	58	25	6	0,509 0,825 CI (0,49-1,42)	0,294 0,641 CI (0,25-1,96)	0,603 0,777 CI (0,28-2,52)	0,326 0,789 CI (0,48-1,31)
Kolon (L2)	53	17	6	0,672 1,15 CI (0,63-2,18)	0,261 0,579 CI (0,22-1,78)	0,227 0,505 CI (0,17-1,69)	1,000 1 CI (0,58-1,76)
Ileokolon (L3)	311	116	20	0,726 0,938 CI (0,65-1,34)	0,598 1,24 CI (0,59-2,59)	0,460 1,32 CI (0,6-2,89)	0,935 0,983 CI (0,7-1,37)
Oberer GI-Trakt (L4)	5	2	1	1,000 0,909 CI (0,15-9,63)	0,337 0,347 CI (0,04-16,8)	0,413 0,383 CI (0,02-23,1)	0,704 0,722 CI (0,14-4,69)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	11	4	0	1,000 1 CI (0,29-4,36)	1,000 Inf CI (0,17-Inf)	1,000 Inf CI (0,13-Inf)	1,000 1,2 CI (0,35-5,22)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	6	1	0	0,682 2,2 CI (0,26-102)	1,000 Inf CI (0,081-Inf)	1,000 Inf CI (0,01-Inf)	0,681 2,62 CI (0,32-121)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	67	21	3	0,606 1,19 CI (0,69-2,11)	0,605 1,66 CI (0,5-8,69)	0,774 1,4 CI (0,38-7,74)	0,465 1,24 CI (0,74-2,14)
Ileum (L1 + L3)	369	141	26	0,385 0,83 CI (0,55-1,24)	1,000 0,999 CI (0,42-2,21)	0,675 1,2 CI (0,48-2,83)	0,416 0,856 CI (0,58-1,24)
Verhalten	496	181	36				
nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	118	42	6	0,919 1,03 CI (0,68-1,59)	0,416 1,56 CI (0,62-4,7)	0,511 1,51 CI (0,57-4,74)	0,700 1,1 CI (0,74-1,65)
mit perianalen Fisteln (B1p)	12	6	0	0,589 0,724 CI (0,25-2,39)	1,000 Inf CI (0,2-Inf)	0,592 Inf CI (0,23-Inf)	0,798 0,872 CI (0,3-2,87)
strikturierend (B2)	138	43	11	0,327 1,24 CI (0,82-1,88)	0,704 0,876 CI (0,4-2,03)	0,403 0,709 CI (0,31-1,73)	0,463 1,16 CI (0,8-1,71)
mit perianalen Fisteln (B2p)	18	7	0	0,822 0,936 CI (0,37-2,7)	0,625 Inf CI (0,32-Inf)	1,000 Inf CI (0,28-Inf)	1,000 1,13 CI (0,44-3,25)
penetrierend (B3)	189	73	16	0,594 0,911 CI (0,63-1,31)	0,481 0,77 CI (0,37-1,63)	0,712 0,846 CI (0,39-1,87)	0,505 0,886 CI (0,63-1,24)
mit perianalen Fisteln (B3p)	21	10	3	0,533 0,756 CI (0,33-1,84)	0,216 0,487 CI (0,13-2,68)	0,457 0,645 CI (0,15-3,84)	0,341 0,694 CI (0,32-1,54)
perianale Fisteln (p)	51	23	3	0,412 0,794 CI (0,46-1,39)	1,000 0,971 CI (0,29-5,09)	0,437 1,22 CI (0,34-6,67)	0,437 0,814 CI (0,49-1,39)
Operationen	362/629	127/233	23/37	0,439 1,13 CI (0,83-1,55)	0,612 0,826 CI (0,39-1,71)	0,477 0,73 CI (0,33-1,57)	0,607 1,08 CI (0,8-1,46)
Abszesse	181/580	61/221	12/35	0,344 1,19 CI (0,83-1,71)	0,710 0,87 CI (0,4-1,96)	0,425 0,732 CI (0,33-1,72)	0,463 1,14 CI (0,81-1,6)
Fisteln	285/635	109/236	19/38	0,760 0,949 CI (0,7-1,3)	0,616 0,815 CI (0,4-1,66)	0,727 0,859 CI (0,41-1,81)	0,612 0,929 CI (0,69-1,25)
Stenosen	374/635	133/233	28/39	0,642 1,08 CI (0,79-1,48)	0,131 0,563 CI (0,25-1,19)	0,112 0,524 CI (0,22-1,15)	0,941 0,988 CI (0,73-1,33)
extraintestinale Manifestation	217/400	86/149	18/28	0,500 0,869 CI (0,58-1,29)	0,332 0,659 CI (0,26-1,55)	0,676 0,76 CI (0,29-1,88)	0,319 0,833 CI (0,57-1,21)
Familienanamnese	96/503	27/193	8/31	0,121 1,45 CI (0,9-2,4)	0,353 0,679 CI (0,28-1,81)	0,110 0,47 CI (0,18-1,34)	0,296 1,27 CI (0,82-2,01)
Rauchverhalten	512	196	31				
Nichtraucher	228	93	13	0,501 0,889 CI (0,63-1,25)	0,854 1,11 CI (0,5-2,52)	0,699 1,25 CI (0,54-2,94)	0,631 0,917 CI (0,66-1,27)
Raucher	197	67	11	0,299 1,2 CI (0,84-1,73)	0,850 1,14 CI (0,51-2,69)	1,000 0,945 CI (0,4-2,32)	0,322 1,19 CI (0,85-1,68)
Ex-Raucher	87	36	7	0,659 0,91 CI (0,58-1,44)	0,462 0,702 CI (0,28-1,99)	0,622 0,772 CI (0,29-2,29)	0,531 0,876 CI (0,58-1,35)
Immunsuppressiva	524/620	207/234	32/37	0,156 0,712 CI (0,43-1,14)	1,000 0,853 CI (0,25-2,28)	0,783 1,2 CI (0,34-3,48)	0,177 0,731 CI (0,46-1,14)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,678	4,96E-02	0,089	0,381
Mittelwert ± s	33,9±14,4	33,1±12,9	27,0±9,3				
Bereich	8-74	14-65	17-44				
Median	31,0	31,0	24,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,715	0,310	0,449	0,555
Mittelwert ± s	6,8±8,0	6,4±8,3	4,7±6,0				
Bereich	0-35	0-33	0-16				
Median	3,0	2,0	3,0				

Tabelle 8.2-6: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs4613763 auf Chromosom 5

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs11747270 auf Chromosom 5

rs11747270: Morbus Crohn							
rs11747270	1. AA n=801	2. GA n=192	3. GG n=11	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	708 84	165 17	11 2	0,685 1,17 CI (0,67-2,17)	0,630 0,606 CI (0,12-5,86)	0,337 0,519 CI (0,095-5,33)	0,793 1,11 CI (0,65-2)
17 – 40 Jahre (A2)	526	130	8	0,271 0,778 CI (0,5-1,19)	1,000 1,08 CI (0,18-4,58)	0,705 1,39 CI (0,23-6,19)	0,285 0,796 CI (0,52-1,2)
> 40 Jahre (A3)	98	18	1	0,373 1,31 CI (0,76-2,38)	1,000 1,61 CI (0,22-70,4)	1,000 1,22 CI (0,16-56,1)	0,321 1,33 CI (0,78-2,37)
Lokalisierung terminales Ileum (L1)	578 67	140 20	9 1	0,387 0,787 CI (0,45-1,42)	1,000 1,05 CI (0,14-47,2)	1,000 1,33 CI (0,16-62,1)	0,400 0,799 CI (0,46-1,43)
Kolon (L2)	63	11	2	0,353 1,43 CI (0,72-3,11)	0,262 0,429 CI (0,079-4,32)	0,178 0,302 CI (0,049-3,32)	0,548 1,28 CI (0,67-2,61)
Ileokolon (L3)	350	89	5	0,562 0,88 CI (0,59-1,31)	0,745 1,23 CI (0,24-5,77)	0,726 1,39 CI (0,26-6,8)	0,638 0,898 CI (0,61-1,32)
Oberer GI-Trakt (L4)	7	1	0	1,000 1,7 CI (0,22-77,3)	1,000 Inf CI (0,02-Inf)	1,000 Inf CI (0,0017-Inf)	1,000 1,81 CI (0,23-82,3)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	12	2	0	1,000 1,46 CI (0,32-13,6)	1,000 Inf CI (0,037-Inf)	1,000 Inf CI (0,012-Inf)	0,746 1,56 CI (0,34-14,5)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	7	0	0	0,356 Inf CI (0,35-Inf)	1,000 Inf CI (0,02-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,355 Inf CI (0,37-Inf)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	72	17	1	1,000 1,03 CI (0,58-1,93)	1,000 1,14 CI (0,15-51,2)	1,000 1,11 CI (0,13-51,9)	1,000 1,04 CI (0,59-1,91)
Ileum (L1 + L3)	417	109	6	0,201 0,737 CI (0,46-1,16)	0,715 1,29 CI (0,21-6,15)	0,427 1,75 CI (0,27-8,78)	0,254 0,766 CI (0,49-1,19)
Verhalten nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	561 128	137 36	9 0	0,431 0,83 CI (0,53-1,31)	0,219 Inf CI (0,57-Inf)	0,113 Inf CI (0,66-Inf)	0,660 0,903 CI (0,58-1,43)
mit perianalen Fisteln (B1p)	15	2	1	0,547 1,85 CI (0,42-16,9)	0,227 0,221 CI (0,027-10,4)	1,000 0,123 CI (0,0058-7,86)	1,000 1,31 CI (0,36-7,15)
strikturierend (B2)	146	44	3	0,164 0,744 CI (0,49-1,14)	0,703 0,704 CI (0,15-4,41)	1,000 0,947 CI (0,19-6,12)	0,145 0,741 CI (0,49-1,13)
mit perianalen Fisteln (B2p)	22	3	0	0,445 1,82 CI (0,54-9,65)	1,000 Inf CI (0,075-Inf)	1,000 Inf CI (0,025-Inf)	0,448 1,94 CI (0,57-10,3)
penetrierend (B3)	223	45	5	0,143 1,35 CI (0,9-2,05)	0,495 0,528 CI (0,1-2,48)	0,275 0,394 CI (0,074-1,93)	0,252 1,27 CI (0,85-1,9)
mit perianalen Fisteln (B3p)	27	7	0	0,827 0,939 CI (0,39-2,61)	1,000 Inf CI (0,094-Inf)	1,000 Inf CI (0,085-Inf)	1,000 1 CI (0,42-2,79)
perianale Fisteln (p)	64	12	1	0,545 1,3 CI (0,68-2,71)	0,603 0,869 CI (0,12-38,3)	0,526 0,668 CI (0,082-31,3)	0,555 1,27 CI (0,67-2,57)
Operationen	404/712	92/164	8/11	0,930 1,03 CI (0,72-1,47)	0,367 0,492 CI (0,083-2,07)	0,356 0,481 CI (0,079-2,1)	0,932 0,984 CI (0,69-1,39)
Abszesse	200/663	43/150	8/11	0,767 1,07 CI (0,72-1,63)	4,88E-03 0,162 CI (0,027-0,686)	4,72E-03 0,153 CI (0,025-0,674)	0,704 0,932 CI (0,63-1,38)
Fisteln	334/719	68/167	6/11	0,196 1,26 CI (0,89-1,81)	0,763 0,723 CI (0,17-2,87)	0,529 0,574 CI (0,13-2,36)	0,274 1,22 CI (0,86-1,73)
Stenosen	420/717	99/167	7/11	0,930 0,971 CI (0,68-1,39)	1,000 0,808 CI (0,17-3,21)	1,000 0,833 CI (0,17-3,43)	0,865 0,961 CI (0,68-1,36)
extraintestinale Manifestation	254/459	59/106	5/8	1,000 0,987 CI (0,63-1,54)	0,737 0,744 CI (0,11-3,87)	1,000 0,755 CI (0,11-4,11)	0,916 0,968 CI (0,63-1,49)
Familienanamnese	103/578	26/127	2/11	0,526 0,843 CI (0,51-1,42)	1,000 0,976 CI (0,2-9,41)	1,000 1,16 CI (0,22-11,6)	0,540 0,852 CI (0,53-1,41)
Rauchverhalten Nichtraucher	589 268	129 56	11 6	0,697 1,09 CI (0,73-1,63)	0,560 0,696 CI (0,17-2,77)	0,537 0,641 CI (0,15-2,67)	0,850 1,05 CI (0,71-1,55)
Raucher	219	47	4	0,920 1,03 CI (0,68-1,57)	1,000 1,04 CI (0,26-4,88)	1,000 1 CI (0,24-4,92)	0,923 1,03 CI (0,69-1,55)
Ex-Raucher	102	26	1	0,447 0,83 CI (0,5-1,4)	0,700 2,09 CI (0,29-91,7)	0,691 2,51 CI (0,33-114)	0,622 0,877 CI (0,54-1,46)
Immunsuppressiva	600/709	142/159	11/11	0,137 0,659 CI (0,36-1,15)	0,386 0 CI (0-2,23)	0,605 0 CI (0-3,69)	0,087 0,612 CI (0,33-1,06)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,274	0,887	0,734	0,295
Mittelwert ± s	32,8±13,4	35,4±15,2	31,0±14,1				
Bereich	13-69	8-74	21-41				
Median	30,0	33,0	31,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,501	0,522	0,588	0,423
Mittelwert ± s	6,4±8,0	7,2±8,2	11,0±7,1				
Bereich	0-35	0-33	6-16				
Median	2,0	3,0	11,0				

Tabelle 8.2-7: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs11747270 auf Chromosom 5

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs7746082 auf Chromosom 6

rs7746082: Morbus Crohn							
rs7746082	1. GG n=432	2. CG n=338	3. CC n=107	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	383 48	301 31	97 12	0,400 1,25 CI (0,75-2,09)	1,000 1,01 CI (0,5-2,19)	0,575 0,814 CI (0,39-1,82)	0,504 1,18 CI (0,75-1,88)
17 – 40 Jahre (A2)	289	220	71	0,482 1,13 CI (0,79-1,62)	0,694 1,13 CI (0,65-1,91)	1,000 0,995 CI (0,57-1,71)	0,462 1,13 CI (0,81-1,58)
> 40 Jahre (A3)	46	50	14	0,096 0,686 CI (0,43-1,08)	0,496 0,81 CI (0,41-1,67)	0,751 1,18 CI (0,6-2,43)	0,123 0,713 CI (0,46-1,09)
Lokalisierung	315	220	83				
terminales Ileum (L1)	41	26	9	0,791 1,12 CI (0,64-1,97)	0,711 1,23 CI (0,56-3,01)	1,000 1,1 CI (0,47-2,8)	0,625 1,15 CI (0,69-1,91)
Kolon (L2)	33	24	9	0,888 0,956 CI (0,53-1,75)	1,000 0,962 CI (0,43-2,39)	1,000 1,01 CI (0,43-2,58)	0,897 0,957 CI (0,56-1,65)
Ileokolon (L3)	192	130	51	0,720 1,08 CI (0,57-1,56)	1,000 0,979 CI (0,57-1,65)	0,793 0,907 CI (0,52-1,57)	0,805 1,05 CI (0,75-1,47)
Oberer GI-Trakt (L4)	3	0	2	0,272 Inf CI (0,29-Inf)	0,280 0,391 CI (0,044-4,75)	0,074 0 CI (0-2)	1,000 1,45 CI (0,16-17,4)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	8	6	0	1,000 0,93 CI (0,28-3,3)	0,214 Inf CI (0,45-Inf)	0,194 Inf CI (0,45-Inf)	0,789 1,29 CI (0,39-4,57)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	4	1	0	0,653 2,81 CI (0,28-139)	0,584 Inf CI (0,17-Inf)	1,000 Inf CI (0,0097-Inf)	0,373 3,88 CI (0,38-192)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	34	33	12	0,184 0,686 CI (0,4-1,19)	0,340 0,717 CI (0,34-1,6)	1,000 1,04 CI (0,49-2,35)	0,148 0,694 CI (0,42-1,15)
Ileum (L1 + L3)	233	156	60	0,490 1,17 CI (0,78-1,74)	0,780 1,09 CI (0,6-1,92)	0,887 0,935 CI (0,51-1,69)	0,471 1,14 CI (0,79-1,66)
Verhalten	306	217	79				
nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	67	56	20	0,346 0,806 CI (0,53-1,24)	0,547 0,827 CI (0,45-1,56)	1,000 1,03 CI (0,55-1,96)	0,293 0,812 CI (0,55-1,2)
mit perianalen Fisteln (B1p)	9	8	1	0,628 0,792 CI (0,27-2,4)	0,694 2,36 CI (0,32-105)	0,453 2,98 CI (0,39-134)	1,000 0,966 CI (0,33-2,79)
strikturierend (B2)	78	57	27	0,840 0,96 CI (0,63-1,46)	0,156 0,66 CI (0,38-1,17)	0,192 0,687 CI (0,38-1,25)	0,462 0,864 CI (0,59-1,26)
mit perianalen Fisteln (B2p)	11	5	2	0,451 1,58 CI (0,5-5,89)	1,000 1,43 CI (0,3-13,6)	1,000 0,908 CI (0,15-9,73)	0,475 1,54 CI (0,54-4,75)
penetrierend (B3)	126	78	24	0,238 1,25 CI (0,86-1,82)	0,093 1,6 CI (0,92-2,86)	0,409 1,28 CI (0,72-2,35)	0,093 1,33 CI (0,94-1,88)
mit perianalen Fisteln (B3p)	15	13	5	0,694 0,809 CI (0,35-1,89)	0,576 0,763 CI (0,25-2,77)	1,000 0,943 CI (0,3-3,5)	0,593 0,796 CI (0,37-1,71)
perianale Fisteln (p)	35	26	8	0,893 1,06 CI (0,6-1,87)	1,000 1,09 CI (0,48-2,81)	1,000 1,03 CI (0,44-2,72)	0,804 1,07 CI (0,63-1,8)
Operationen	229/387	162/300	60/92	0,187 1,23 CI (0,9-1,69)	0,343 0,773 CI (0,46-1,27)	0,071 0,627 CI (0,37-1,04)	0,514 1,11 CI (0,83-1,49)
Abszesse	116/362	86/286	21/87	0,609 1,1 CI (0,77-1,56)	0,157 1,48 CI (0,85-2,68)	0,344 1,35 CI (0,76-2,48)	0,336 1,17 CI (0,85-1,63)
Fisteln	183/390	132/306	38/93	0,357 1,17 CI (0,85-1,59)	0,300 1,28 CI (0,79-2,09)	0,721 1,1 CI (0,67-1,82)	0,225 1,19 CI (0,89-1,59)
Stenosen	237/390	161/307	55/91	3,09E-02 1,4 CI (1-1,92)	1,000 1,01 CI (0,62-1,66)	0,189 0,722 CI (0,43-1,19)	0,072 1,3 CI (0,97-1,75)
extraintestinale Manifestation	148/256	91/178	35/65	0,171 1,31 CI (0,88-1,96)	0,577 1,17 CI (0,65-2,1)	0,772 0,897 CI (0,49-1,65)	0,208 1,27 CI (0,88-1,84)
Familienanamnese	56/323	53/250	13/70	0,283 0,78 CI (0,5-1,21)	0,862 0,92 CI (0,46-1,96)	0,739 1,18 CI (0,58-2,53)	0,315 0,807 CI (0,53-1,22)
Rauchverhalten	321	254	77				
Nichtraucher	148	124	29	0,556 0,897 CI (0,64-1,26)	0,203 1,41 CI (0,83-2,45)	0,091 1,58 CI (0,91-2,77)	1,000 0,995 CI (0,72-1,37)
Raucher	114	89	36	0,930 1,02 CI (0,71-1,46)	0,088 0,628 CI (0,37-1,07)	0,081 0,615 CI (0,36-1,07)	0,570 0,908 CI (0,65-1,26)
Ex-Raucher	59	41	12	0,508 1,17 CI (0,74-1,86)	0,623 1,22 CI (0,6-2,64)	1,000 1,04 CI (0,5-2,31)	0,468 1,18 CI (0,77-1,81)
Immunsuppressiva	347/391	245/298	83/95	1,99E-02 1,7 CI (1,1-2,69)	0,721 1,14 CI (0,52-2,32)	0,270 0,669 CI (0,31-1,35)	3,87E-02 1,56 CI (1-2,42)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,780	0,639	0,842	0,666
Mittelwert ± s	33,7±14,1	33,1±14,3	32,5±12,6				
Bereich	8-74	14-69	17-65				
Median	31,0	29,0	29,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				4,85E-02	0,859	0,138	0,214
Mittelwert ± s	7,0±7,9	4,7±6,5	7,3±8,5				
Bereich	0-35	0-25	0-35				
Median	4,0	1,0	3,0				

Tabelle 8.2-8: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs7746082 auf Chromosom 6

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs1456893 auf Chromosom 7

rs1456893: Morbus Crohn							
rs1456893	1. AA n=574	2. AG n=370	3. GG n=63	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	506 53	327 42	50 6	0,316 0,794 CI (0,5-1,26)	0,809 0,858 CI (0,34-2,58)	1,000 1,08 CI (0,42-3,29)	0,336 0,802 CI (0,52-1,24)
17 – 40 Jahre (A2)	383	244	37	0,743 1,06 CI (0,76-1,48)	0,863 1,09 CI (0,52-2,19)	1,000 1,03 CI (0,48-2,11)	0,695 1,06 CI (0,77-1,46)
> 40 Jahre (A3)	70	41	7	0,604 1,12 CI (0,73-1,74)	1,000 0,986 CI (0,42-2,7)	0,819 0,881 CI (0,36-2,48)	0,690 1,1 CI (0,73-1,67)
Lokalisierung	410	268	43				
terminales Ileum (L1)	48	36	5	0,551 0,855 CI (0,53-1,4)	1,000 1,01 CI (0,37-3,44)	1,000 1,18 CI (0,42-4,09)	0,569 0,873 CI (0,55-1,4)
Kolon (L2)	45	27	3	0,799 1,1 CI (0,65-1,9)	0,603 1,64 CI (0,49-8,63)	0,780 1,49 CI (0,43-8,04)	0,623 1,15 CI (0,69-1,95)
Ileokolon (L3)	259	151	29	0,078 1,33 CI (0,96-1,84)	0,621 0,828 CI (0,39-1,68)	0,187 0,624 CI (0,29-1,28)	0,166 1,25 CI (0,91-1,71)
Oberer GI-Trakt (L4)	3	5	0	0,275 0,388 CI (0,06-2,01)	1,000 Inf CI (0,043-Inf)	1,000 Inf CI (0,15-Inf)	0,301 0,452 CI (0,07-2,34)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	8	6	0	0,789 0,869 CI (0,26-3,08)	1,000 Inf CI (0,18-Inf)	1,000 Inf CI (0,19-Inf)	1,000 1,01 CI (0,3-3,58)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	3	2	2	1,000 0,98 CI (0,11-11,8)	0,073 0,152 CI (0,017-1,87)	0,094 0,156 CI (0,011-2,2)	0,472 0,566 CI (0,082-3,37)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	44	41	4	0,096 0,666 CI (0,41-1,08)	1,000 1,17 CI (0,39-4,73)	0,359 1,76 CI (0,59-7,13)	0,138 0,711 CI (0,44-1,14)
Ileum (L1 + L3)	307	187	34	0,158 1,29 CI (0,9-1,84)	0,710 0,789 CI (0,32-1,75)	0,277 0,612 CI (0,25-1,38)	0,270 1,21 CI (0,86-1,71)
Verhalten	395	264	42				
nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	99	52	10	0,130 1,36 CI (0,92-2,04)	1,000 1,07 CI (0,49-2,53)	0,538 0,786 CI (0,35-1,91)	0,148 1,32 CI (0,91-1,92)
mit perianalen Fisteln (B1p)	10	4	3	0,424 1,69 CI (0,48-7,45)	0,120 0,339 CI (0,082-2)	0,057 0,202 CI (0,033-1,43)	1,000 1,11 CI (0,38-3,48)
strikturierend (B2)	105	75	9	0,656 0,913 CI (0,64-1,31)	0,580 1,33 CI (0,6-3,26)	0,457 1,45 CI (0,64-3,62)	0,798 0,957 CI (0,67-1,36)
mit perianalen Fisteln (B2p)	14	9	2	1,000 1,04 CI (0,41-2,77)	0,659 0,735 CI (0,16-6,9)	1,000 0,707 CI (0,14-6,96)	1,000 0,985 CI (0,41-2,44)
penetrierend (B3)	155	106	14	0,871 0,963 CI (0,69-1,34)	0,508 1,29 CI (0,63-2,74)	0,497 1,34 CI (0,65-2,89)	1,000 1 CI (0,73-1,38)
mit perianalen Fisteln (B3p)	12	18	4	3,42E-02 0,429 CI (0,18-0,96)	0,057 0,299 CI (0,085-1,33)	0,520 0,696 CI (0,21-2,98)	1,29E-02 0,405 CI (0,18-0,871)
perianale Fisteln (p)	36	31	9	0,243 0,732 CI (0,43-1,25)	3,28E-02 0,402 CI (0,18-1)	0,156 0,55 CI (0,24-1,39)	0,091 0,658 CI (0,4-1,08)
Operationen	285/506	195/329	27/52	0,431 0,886 CI (0,66-1,19)	0,560 1,19 CI (0,64-2,2)	0,365 1,35 CI (0,72-2,53)	0,584 0,924 CI (0,7-1,22)
Abszesse	149/472	93/300	12/53	0,874 1,03 CI (0,74-1,42)	0,210 1,57 CI (0,78-3,39)	0,256 1,53 CI (0,75-3,36)	0,594 1,09 CI (0,8-1,49)
Fisteln	224/513	161/331	24/53	0,158 0,819 CI (0,61-1,09)	0,885 0,937 CI (0,51-1,73)	0,660 1,14 CI (0,61-2,15)	0,198 0,834 CI (0,63-1,1)
Stenosen	286/506	212/335	29/54	0,053 0,755 CI (0,56-1,01)	0,773 1,12 CI (0,61-2,04)	0,227 1,48 CI (0,79-2,76)	0,115 0,799 CI (0,6-1,05)
extraintestinale Manifestation	182/332	118/201	19/37	0,418 0,854 CI (0,59-1,23)	0,730 1,15 CI (0,55-2,41)	0,470 1,35 CI (0,62-2,89)	0,550 0,895 CI (0,63-1,27)
Familienanamnese	74/422	48/256	8/42	0,682 0,922 CI (0,61-1,41)	0,832 0,904 CI (0,39-2,35)	1,000 0,981 CI (0,41-2,61)	0,694 0,919 CI (0,62-1,38)
Rauchverhalten	423	264	43				
Nichtraucher	186	122	22	0,582 0,914 CI (0,66-1,26)	0,422 0,75 CI (0,38-1,48)	0,622 0,821 CI (0,41-1,65)	0,452 0,889 CI (0,65-1,21)
Raucher	155	100	19	0,746 0,949 CI (0,68-1,32)	0,327 0,731 CI (0,37-1,46)	0,500 0,771 CI (0,38-1,57)	0,588 0,914 CI (0,67-1,25)
Ex-Raucher	82	42	2	0,263 1,27 CI (0,83-1,96)	1,23E-02 4,92 CI (1,2-42,8)	0,059 3,87 CI (0,94-34,2)	0,091 1,44 CI (0,95-2,2)
Immunsuppressiva	428/499	280/327	45/54	1,000 1,01 CI (0,66-1,53)	0,683 1,21 CI (0,5-2,64)	0,679 1,19 CI (0,48-2,68)	0,847 1,04 CI (0,7-1,54)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,769	0,968	0,905	0,791
Mittelwert ± s	33,2±13,6	33,8±14,0	33,3±14,7				
Bereich	8-71	14-64	18-74				
Median	31,0	30,5	31,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,706	0,473	0,658	0,575
Mittelwert ± s	7,0±8,3	6,6±8,0	5,7±6,9				
Bereich	0-35	0-33	0-25				
Median	3,0	3,0	2,0				

Tabelle 8.2-9: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs1456893 auf Chromosom 7

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs1551398 auf Chromosom 8

rs1551398: Morbus Crohn							
rs1551398	1. TT	2. TC	3. CC	1. vs. 2. p-Wert	1. vs. 3. p-Wert	2. vs. 3. p-Wert	1. vs. (2.+3.) p-Wert
Morbus Crohn	n=455	n=457	n=110	OR	OR	OR	OR
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	406	397	95	0,389	0,120	0,351	0,177
	54	44	7	1,23 CI (0,79-1,93)	1,93 CI (0,83-5,19)	1,57 CI (0,67-4,26)	1,33 CI (0,86-2,04)
17 – 40 Jahre (A2)	288	307	78	4,39E-02	2,89E-02	0,336	1,33E-02
				0,716 CI (0,51-1,00)	0,533 CI (0,28-0,96)	0,744 CI (0,39-1,35)	0,679 CI (0,5-0,93)
> 40 Jahre (A3)	64	46	10	0,100	0,260	0,859	0,061
				1,43 CI (0,93-2,2)	1,59 CI (0,77-3,62)	1,11 CI (0,53-2,58)	1,46 CI (0,97-2,19)
Lokalisierung terminales Ileum (L1)	342	316	78	0,335	0,425	0,852	0,306
	36	41	11	0,789 CI (0,48-1,31)	0,717 CI (0,34-1,64)	0,908 CI (0,43-2,07)	0,774 CI (0,48-1,24)
Kolon (L2)	33	35	8	0,609	0,834	1,000	0,628
				0,858 CI (0,5-1,46)	0,935 CI (0,4-2,45)	1,09 CI (0,47-2,84)	0,872 CI (0,52-1,44)
Ileokolon (L3)	210	190	49	0,750	0,897	0,699	0,880
				1,05 CI (0,76-1,46)	0,942 CI (0,54-1,61)	0,893 CI (0,51-1,53)	1,03 CI (0,76-1,4)
Oberer GI-Trakt (L4)	3	6	0	0,324	1,000	0,603	0,515
				0,458 CI (0,073-2,17)	Inf CI (0,094-Inf)	Inf CI (0,29-Inf)	0,573 CI (0,092-2,71)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	8	7	1	1,000	1,000	1,000	0,805
				1,06 CI (0,33-3,47)	1,84 CI (0,24-82,9)	1,74 CI (0,22-79,6)	1,16 CI (0,37-3,57)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	5	1	1	0,219	1,000	0,357	0,260
				4,66 CI (0,52-222)	1,14 CI (0,13-54,7)	0,246 CI (0,00-19,4)	2,9 CI (0,47-30,7)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	47	36	8	0,411	0,463	1,000	0,313
				1,24 CI (0,76-2,03)	1,39 CI (0,62-3,57)	1,12 CI (0,49-2,93)	1,27 CI (0,8-2,02)
Ileum (L1 + L3)	246	231	60	0,793	0,401	0,566	0,561
				0,943 CI (0,66-1,35)	0,769 CI (0,41-1,4)	0,816 CI (0,43-1,5)	0,907 CI (0,65-1,27)
Verhalten nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	334	307	76	0,450	0,882	0,536	0,534
	80	65	19	1,17 CI (0,8-1,73)	0,945 CI (0,52-1,79)	0,806 CI (0,44-1,54)	1,12 CI (0,78-1,61)
mit perianalen Fisteln (B1p)	8	7	3	1,000	0,435	0,423	1,000
				1,05 CI (0,33-3,45)	0,598 CI (0,14-3,58)	0,569 CI (0,13-3,49)	0,915 CI (0,31-2,61)
strikturierend (B2)	84	88	23	0,327	0,386	0,779	0,274
				0,836 CI (0,58-1,2)	0,775 CI (0,44-1,41)	0,926 CI (0,52-1,68)	0,824 CI (0,58-1,16)
mit perianalen Fisteln (B2p)	13	10	0	0,832	0,139	0,222	0,397
				1,2 CI (0,48-3,11)	Inf CI (0,7-Inf)	Inf CI (0,56-Inf)	1,51 CI (0,6-3,9)
penetrierend (B3)	141	116	26	0,260	0,244	0,598	0,169
				1,2 CI (0,87-1,67)	1,4 CI (0,81-2,47)	1,17 CI (0,67-2,07)	1,24 CI (0,91-1,69)
mit perianalen Fisteln (B3p)	8	21	5	7,51E-03	0,073	1,000	7,42E-03
				0,335 CI (0,13-0,802)	0,35 CI (0,097-1,4)	1,04 CI (0,37-3,66)	0,337 CI (0,13-0,781)
perianale Fisteln (p)	29	38	8	0,310	0,673	0,847	0,335
				0,751 CI (0,44-1,28)	0,868 CI (0,37-2,26)	1,16 CI (0,51-2,96)	0,771 CI (0,46-1,28)
Operationen	229/404	233/401	54/98	0,722	0,821	0,649	0,839
				0,944 CI (0,71-1,26)	1,07 CI (0,67-1,7)	1,13 CI (0,7-1,8)	0,967 CI (0,74-1,27)
Abszesse	108/371	124/384	20/89	0,345	0,237	0,074	0,705
				0,861 CI (0,62-1,19)	1,42 CI (0,8-2,58)	1,64 CI (0,94-2,99)	0,938 CI (0,69-1,28)
Fisteln	192/406	182/408	42/99	0,482	0,432	0,736	0,350
				1,11 CI (0,84-1,48)	1,22 CI (0,76-1,95)	1,09 CI (0,69-1,75)	1,13 CI (0,86-1,49)
Stenosen	247/409	237/404	54/99	0,618	0,306	0,496	0,457
				1,07 CI (0,8-1,44)	1,27 CI (0,79-2,02)	1,18 CI (0,74-1,88)	1,11 CI (0,84-1,46)
extraintestinale Manifestation	161/282	133/243	33/60	0,598	0,776	1,000	0,617
				1,1 CI (0,77-1,58)	1,09 CI (0,59-1,98)	0,989 CI (0,54-1,81)	1,1 CI (0,78-1,54)
Familienanamnese	66/327	60/337	9/74	0,489	0,137	0,303	0,251
				1,17 CI (0,78-1,76)	1,82 CI (0,85-4,38)	1,56 CI (0,72-3,77)	1,25 CI (0,85-1,85)
Rauchverhalten Nichtraucher	330	345	74	0,817	0,898	1,000	0,825
	148	158	34	0,962 CI (0,7-1,32)	0,957 CI (0,56-1,64)	0,994 CI (0,58-1,7)	0,961 CI (0,71-1,3)
Raucher	112	133	30	0,230	0,285	0,793	0,170
				0,819 CI (0,59-1,14)	0,754 CI (0,44-1,31)	0,92 CI (0,54-1,6)	0,807 CI (0,59-1,1)
Ex-Raucher	70	54	10	0,073	0,149	0,724	4,35E-02
				1,45 CI (0,96-2,19)	1,72 CI (0,82-3,96)	1,19 CI (0,56-2,76)	1,49 CI (1-2,21)
Immunsuppressiva	346/404	340/397	80/96	1,000	0,631	0,631	0,924
				1 CI (0,66-1,51)	1,19 CI (0,61-2,24)	1,19 CI (0,61-2,24)	1,04 CI (0,7-1,54)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,865	4,45E-02	0,057	0,472
Mittelwert ± s	32,6±14,1	33,0±13,7	38,8±11,6				
Bereich	8-71	14-74	20-65				
Median	29,0	31,0	37,5				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,667	0,338	0,486	0,493
Mittelwert ± s	6,3±7,5	6,8±8,5	8,2±8,1				
Bereich	0-29	0-35	0-25				
Median	2,0	3,0	6,0				

Tabelle 8.2-10: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs1551398 auf Chromosom 8

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs4986790 auf Chromosom 9

rs4986790: Morbus Crohn							
rs4986790	1. AA n=903	2. AG n=105	3. GG n=1	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	793 91	95 12	1 1	0,735 0,897 CI (0,46-1,88)	0,116 0 CI (0-5,11)	0,135 0 CI (0-6,11)	0,505 0,828 CI (0,44-1,69)
17 – 40 Jahre (A2)	603	63	0	4,47E-02 1,61 CI (0,99-2,59)	0,241 Inf CI (0,081-Inf)	0,344 Inf CI (0,049-Inf)	3,35E-02 1,66 CI (1-2,66)
> 40 Jahre (A3)	99	20	0	2,56E-02 0,535 CI (0,31-0,968)	1,000 Inf CI (0,004-Inf)	1,000 Inf CI (0,007-Inf)	3,74E-02 0,542 CI (0,31-0,98)
Lokalisierung	652	73	1				
terminales Ileum (L1)	73	15	0	3,51E-02 0,488 CI (0,26-0,976)	1,000 Inf CI (0,003-Inf)	1,000 Inf CI (0,007-Inf)	3,63E-02 0,496 CI (0,26-0,992)
Kolon (L2)	70	5	0	0,417 1,63 CI (0,64-5,37)	1,000 Inf CI (0,003-Inf)	1,000 Inf CI (0,002-Inf)	0,418 1,66 CI (0,65-5,45)
Ileokolon (L3)	403	38	1	0,129 1,49 CI (0,89-2,49)	1,000 0 CI (0-63,2)	1,000 0 CI (0-43,4)	0,133 1,45 CI (0,87-2,42)
Oberer GI-Trakt (L4)	6	2	0	0,188 0,33 CI (0,058-3,41)	1,000 Inf CI (0,0003-Inf)	1,000 Inf CI (0,001-Inf)	0,192 0,335 CI (0,06-3,45)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	14	1	0	1,000 1,58 CI (0,23-67,7)	1,000 Inf CI (0,0006-Inf)	1,000 Inf CI (0,0004-Inf)	1,000 1,6 CI (0,24-68,6)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	7	0	0	1,000 Inf CI (0,16-Inf)	1,000 Inf CI (0,0003-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 Inf CI (0,16-Inf)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	79	12	0	0,269 0,701 CI (0,35-1,5)	1,000 Inf CI (0,0035-Inf)	1,000 Inf CI (0,005-Inf)	0,352 0,713 CI (0,36-1,52)
Ileum (L1 + L3)	476	53	1	1,000 1,02 CI (0,56-1,79)	1,000 0 CI (0-106)	1,000 0 CI (0-105)	1,000 1 CI (0,55-1,76)
Verhalten	635	71	1				
nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	153	9	1	3,61E-02 2,18 CI (1-5,12)	0,242 0 CI (0-12,5)	0,139 0 CI (0-6,29)	0,055 1,97 CI (0,97-4,41)
mit perianalen Fisteln (B1p)	17	1	0	1,000 1,92 CI (0,29-81,6)	1,000 Inf CI (0,0007-Inf)	1,000 Inf CI (0,0004-Inf)	1,000 1,95 CI (0,3-82,7)
strikturierend (B2)	162	28	0	1,61E-02 0,526 CI (0,31-0,911)	1,000 Inf CI (0,009-Inf)	1,000 Inf CI (0,016-Inf)	2,40E-02 0,539 CI (0,32-0,93)
mit perianalen Fisteln (B2p)	21	4	0	0,304 0,573 CI (0,19-2,37)	1,000 Inf CI (0,001-Inf)	1,000 Inf CI (0,0015-Inf)	0,309 0,582 CI (0,19-2,4)
penetrierend (B3)	249	28	0	1,000 0,991 CI (0,58-1,7)	1,000 Inf CI (0,017-Inf)	1,000 Inf CI (0,016-Inf)	1,000 1,01 CI (0,6-1,74)
mit perianalen Fisteln (B3p)	33	1	0	0,240 3,83 CI (0,62-158)	1,000 Inf CI (0,001-Inf)	1,000 Inf CI (0,0004-Inf)	0,241 3,89 CI (0,63-160)
perianale Fisteln (p)	71	6	0	0,561 1,41 CI (0,59-4,07)	1,000 Inf CI (0,002-Inf)	1,000 Inf CI (0,002-Inf)	0,561 1,42 CI (0,6-4,11)
Operationen	457/800	50/91	0/1	0,738 1,09 CI (0,69-1,73)	0,429 Inf CI (0,034-Inf)	0,457 Inf CI (0,031-Inf)	0,657 1,12 CI (0,71-1,77)
Abszesse	233/744	20/85	0/1	0,171 1,48 CI (0,86-2,65)	1,000 Inf CI (0,012-Inf)	1,000 Inf CI (0,0078-Inf)	0,138 1,5 CI (0,88-2,68)
Fisteln	373/805	39/97	0/1	0,281 1,28 CI (0,82-2,03)	1,000 Inf CI (0,022-Inf)	1,000 Inf CI (0,017-Inf)	0,238 1,31 CI (0,84-2,06)
Stenosen	468/803	63/97	0/1	0,230 0,754 CI (0,47-1,19)	0,418 Inf CI (0,036-Inf)	0,357 Inf CI (0,046-Inf)	0,278 0,776 CI (0,49-1,22)
extraintestinale Manifestation	281/508	34/62	1/1	1,000 1,02 CI (0,58-1,79)	1,000 0 CI (0-48,4)	1,000 0 CI (0-48,7)	1,000 0,99 CI (0,56-1,73)
Familienanamnese	116/644	14/77	0/1	1,000 0,989 CI (0,53-1,98)	1,000 Inf CI (0,0056-Inf)	1,000 Inf CI (0,0056-Inf)	1,000 1 CI (0,53-2,01)
Rauchverhalten	652	81	1				
Nichtraucher	302	28	1	0,058 1,63 CI (0,99-2,75)	0,464 0 CI (0-33,8)	0,354 0 CI (0-21,3)	0,077 1,58 CI (0,96-2,64)
Raucher	236	39	0	3,91E-02 0,611 CI (0,37-1)	1,000 Inf CI (0,015-Inf)	1,000 Inf CI (0,023-Inf)	0,053 0,626 CI (0,38-1,02)
Ex-Raucher	114	14	0	1,000 1,01 CI (0,54-2,02)	1,000 Inf CI (0,005-Inf)	1,000 Inf CI (0,005-Inf)	1,000 1,03 CI (0,55-2,05)
Immunsuppressiva	681/794	77/90	1/1	1,000 1,02 CI (0,5-1,92)	1,000 0 CI (0-235)	1,000 0 CI (0-233)	1,000 1 CI (0,5-1,9)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,782	0,578	0,000	0,000
Mittelwert ± s	33,5±13,9	32,6±13,1	16,0±NA				
Bereich	8-74	16-63	16-16				
Median	31,0	30,0	16,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,145	0,100	0,000	0,000
Mittelwert ± s	6,8±8,1	4,1±7,0	0,0±NA				
Bereich	0-35	0-21	0-0				
Median	3,0	1,0	0,0				

Tabelle 8.2-11: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs4986790 auf Chromosom 9

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs17582416 auf Chromosom 10

rs17582416: Morbus Crohn							
rs17582416	1. TT n=355	2. GT n=472	3. GG n=150	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	317 43	412 41	126 13	0,160 1,42 CI (0,88-2,3)	0,429 1,36 CI (0,69-2,87)	0,867 0,961 CI (0,48-2,03)	0,119 1,41 CI (0,89-2,2)
17 – 40 Jahre (A2)	239	313	94	0,862 0,969 CI (0,68-1,38)	0,903 1,04 CI (0,63-1,71)	0,813 1,08 CI (0,66-1,74)	0,935 0,986 CI (0,71-1,38)
> 40 Jahre (A3)	35	58	19	0,263 0,758 CI (0,47-1,21)	0,261 0,7 CI (0,37-1,35)	0,772 0,923 CI (0,51-1,72)	0,208 0,743 CI (0,47-1,16)
Lokalisierung							
terminales Ileum (L1)	259 34	329 39	106 12	0,706 1,12 CI (0,66-1,89)	0,730 1,18 CI (0,57-2,62)	1,000 1,05 CI (0,51-2,3)	0,632 1,14 CI (0,69-1,85)
Kolon (L2)	29	31	13	0,495 1,21 CI (0,68-2,14)	0,857 0,902 CI (0,43-1,98)	0,458 0,745 CI (0,36-1,62)	0,702 1,12 CI (0,66-1,89)
Ileokolon (L3)	153	201	67	0,671 0,919 CI (0,65-1,3)	0,482 0,841 CI (0,51-1,37)	0,731 0,914 CI (0,56-1,47)	0,521 0,9 CI (0,65-1,25)
Oberer GI-Trakt (L4)	3	4	1	1,000 0,952 CI (0,14-5,68)	1,000 1,23 CI (0,097-65,2)	1,000 1,29 CI (0,13-64,2)	1,000 1,01 CI (0,16-5,23)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	4	8	3	0,563 0,63 CI (0,14-2,38)	0,419 0,54 CI (0,09-3,75)	0,734 0,856 CI (0,2-5,1)	0,590 0,605 CI (0,14-2,07)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	2	4	1	0,699 0,633 CI (0,057-4,45)	1,000 0,818 CI (0,042-48,7)	1,000 1,29 CI (0,13-64,2)	1,000 0,67 CI (0,063-4,13)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	34	42	9	0,902 1,03 CI (0,62-1,72)	0,283 1,63 CI (0,73-4,01)	0,298 1,58 CI (0,72-3,82)	0,632 1,14 CI (0,69-1,85)
Ileum (L1 + L3)	187	240	79	0,853 0,963 CI (0,66-1,41)	0,698 0,888 CI (0,51-1,52)	0,801 0,922 CI (0,54-1,55)	0,791 0,945 CI (0,66-1,36)
Verhalten							
nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	253 50	314 81	106 23	0,109 0,709 CI (0,46-1,08)	0,669 0,889 CI (0,5-1,63)	0,437 1,25 CI (0,72-2,23)	0,155 0,749 CI (0,5-1,11)
mit perianalen Fisteln (B1p)	8	6	4	0,418 1,67 CI (0,5-5,94)	0,754 0,833 CI (0,22-3,87)	0,280 0,498 CI (0,12-2,45)	0,624 1,34 CI (0,45-3,82)
strikturierend (B2)	76	74	31	0,086 1,39 CI (0,94-2,06)	0,900 1,04 CI (0,62-1,77)	0,246 0,746 CI (0,45-1,27)	0,178 1,29 CI (0,89-1,85)
mit perianalen Fisteln (B2p)	8	12	4	0,820 0,822 CI (0,29-2,23)	0,754 0,833 CI (0,22-3,87)	1,000 1,01 CI (0,3-4,41)	0,831 0,825 CI (0,3-2,08)
penetrierend (B3)	100	125	39	1,000 0,988 CI (0,69-1,41)	0,722 1,12 CI (0,69-1,85)	0,645 1,14 CI (0,71-1,85)	0,935 1,02 CI (0,73-1,42)
mit perianalen Fisteln (B3p)	11	16	5	0,698 0,847 CI (0,35-1,98)	1,000 0,918 CI (0,29-3,46)	1,000 1,08 CI (0,37-3,88)	0,852 0,864 CI (0,37-1,91)
perianale Fisteln (p)	27	34	13	0,893 1,06 CI (0,6-1,85)	0,719 0,868 CI (0,42-1,89)	0,595 0,818 CI (0,41-1,74)	1,000 1,01 CI (0,59-1,69)
Operationen	192/318	227/406	72/136	0,255 1,2 CI (0,88-1,64)	0,147 1,35 CI (0,88-2,07)	0,552 1,13 CI (0,75-1,7)	0,153 1,24 CI (0,93-1,66)
Abszesse	91/295	118/379	37/126	1,000 0,987 CI (0,7-1,39)	0,817 1,07 CI (0,67-1,75)	0,739 1,09 CI (0,69-1,74)	1,000 1,01 CI (0,73-1,39)
Fisteln	152/319	187/411	57/137	0,601 1,09 CI (0,8-1,48)	0,260 1,28 CI (0,84-1,96)	0,487 1,17 CI (0,78-1,77)	0,396 1,13 CI (0,85-1,51)
Stenosen	196/316	238/413	74/136	0,254 1,2 CI (0,88-1,64)	0,144 1,37 CI (0,89-2,1)	0,550 1,14 CI (0,76-1,71)	0,151 1,24 CI (0,93-1,66)
extraintestinale Manifestation	117/204	147/260	45/86	0,925 1,03 CI (0,7-1,52)	0,440 1,22 CI (0,71-2,1)	0,532 1,18 CI (0,7-1,99)	0,722 1,08 CI (0,75-1,55)
Familienanamnese	43/248	67/338	13/110	0,456 0,849 CI (0,54-1,32)	0,209 1,56 CI (0,78-3,32)	0,063 1,84 CI (0,95-3,81)	0,918 0,965 CI (0,62-1,48)
Rauchverhalten							
Nichtraucher	253 111	345 156	110 54	0,803 0,947 CI (0,67-1,33)	0,362 0,811 CI (0,5-1,3)	0,511 0,856 CI (0,54-1,35)	0,582 0,912 CI (0,66-1,26)
Raucher	98	129	38	0,798 1,06 CI (0,75-1,5)	0,480 1,2 CI (0,73-1,97)	0,650 1,13 CI (0,71-1,83)	0,627 1,09 CI (0,78-1,51)
Ex-Raucher	44	60	18	1,000 1 CI (0,63-1,57)	0,880 1,08 CI (0,57-2,09)	0,885 1,08 CI (0,59-2,04)	1,000 1,02 CI (0,66-1,55)
Immunsuppressiva	269/312	348/410	117/132	0,670 1,11 CI (0,72-1,74)	0,541 0,802 CI (0,4-1,54)	0,318 0,72 CI (0,37-1,34)	0,919 1,04 CI (0,68-1,59)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,242	0,354	0,940	0,203
Mittelwert ± s	31,9±13,3	34,4±14,2	34,7±14,5				
Bereich	8-65	14-74	14-69				
Median	29,0	31,0	32,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,647	0,915	0,638	0,743
Mittelwert ± s	6,3±7,3	6,9±8,6	6,1±7,6				
Bereich	0-35	0-35	0-29				
Median	4,0	3,0	3,0				

Tabelle 8.2-12: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs17583416 auf Chromosom 10

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs11175593 auf Chromosom 12

rs11175593: Morbus Crohn							
rs11175593	1. CC n=964	2. CT n=57	3. TT n=0	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	842 105	55 2	0 0	0,052 3,77 CI (0,97-32,4)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,052 3,77 CI (0,97-32,4)
17 – 40 Jahre (A2)	625	45	0	0,263 0,64 CI (0,28-1,32)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,263 0,64 CI (0,28-1,32)
> 40 Jahre (A3)	112	8	0	0,837 0,901 CI (0,41-2,27)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,837 0,901 CI (0,41-2,27)
Lokalisierung	688	46	0				
terminales Ileum (L1)	81	7	0	0,481 0,744 CI (0,31-2,04)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,481 0,744 CI (0,31-2,04)
Kolon (L2)	71	6	0	0,616 0,767 CI (0,31-2,29)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,616 0,767 CI (0,31-2,29)
Ileokolon (L3)	424	23	0	0,122 1,6 CI (0,84-3,06)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,122 1,6 CI (0,84-3,06)
Oberer GI-Trakt (L4)	7	2	0	0,104 0,227 CI (0,042-2,3)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,104 0,227 CI (0,042-2,3)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	13	2	0	0,241 0,424 CI (0,092-3,99)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,241 0,424 CI (0,092-3,99)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	7	0	0	1,000 Inf CI (0,094-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 Inf CI (0,094-Inf)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	85	6	0	0,819 0,94 CI (0,38-2,79)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,819 0,94 CI (0,38-2,79)
Ileum (L1 + L3)	505	30	0	0,233 1,47 CI (0,73-2,86)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,233 1,47 CI (0,73-2,86)
Verhalten	673	42	0				
nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	151	13	0	0,255 0,646 CI (0,32-1,39)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,255 0,646 CI (0,32-1,39)
mit perianalen Fisteln (B1p)	17	1	0	1,000 1,06 CI (0,16-45,5)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 1,06 CI (0,16-45,5)
strikturierend (B2)	182	12	0	0,858 0,927 CI (0,45-2,03)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,858 0,927 CI (0,45-2,03)
mit perianalen Fisteln (B2p)	22	2	0	0,646 0,676 CI (0,16-6,14)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,646 0,676 CI (0,16-6,14)
penetrierend (B3)	267	13	0	0,329 1,47 CI (0,72-3,13)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,329 1,47 CI (0,72-3,13)
mit perianalen Fisteln (B3p)	34	1	0	0,715 2,18 CI (0,35-90,8)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,715 2,18 CI (0,35-90,8)
perianale Fisteln (p)	73	4	0	1,000 1,09 CI (0,38-4,25)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 1,09 CI (0,38-4,25)
Operationen	485/852	30/50	0/0	0,769 0,881 CI (0,47-1,63)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,769 0,881 CI (0,47-1,63)
Abszesse	236/793	17/49	0/0	0,521 0,798 CI (0,42-1,56)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,521 0,798 CI (0,42-1,56)
Fisteln	399/863	17/49	0/0	0,140 1,62 CI (0,86-3,16)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,140 1,62 CI (0,86-3,16)
Stenosen	505/859	31/51	0/0	0,884 0,92 CI (0,49-1,7)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,884 0,92 CI (0,49-1,7)
extraintestinale Manifestation	306/546	21/36	0/0	0,863 0,911 CI (0,43-1,9)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,863 0,911 CI (0,43-1,9)
Familienanamnese	125/689	8/46	0/0	1,000 1,05 CI (0,47-2,68)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 1,05 CI (0,47-2,68)
Rauchverhalten	698	47	0				
Nichtraucher	320	20	0	0,763 1,14 CI (0,6-2,19)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,763 1,14 CI (0,6-2,19)
Raucher	256	18	0	0,876 0,933 CI (0,49-1,82)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,876 0,933 CI (0,49-1,82)
Ex-Raucher	122	9	0	0,697 0,894 CI (0,41-2,16)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,697 0,894 CI (0,41-2,16)
Immunsuppressiva	722/844	46/53	0/0	1,000 0,901 CI (0,34-2,07)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 0,901 CI (0,34-2,07)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,667	0,667	0,000	0,000
Mittelwert ± s	33,6±13,7	31,5±16,5	0,0±0,0				
Bereich	8-74	17-64					
Median	31,0	23,0					
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,208	0,208	0,000	0,000
Mittelwert ± s	6,8±8,1	4,3±6,4	0,0±0,0				
Bereich	0-35	0-15					
Median	3,0	1,0					

Tabelle 8.2-13: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs11175593 auf Chromosom 12

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs916977 auf Chromosom 15

rs916977: Morbus Crohn							
rs916977	1. GG n=680	2. GA n=262	3. AA n=35	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	594 67	232 29	30 3	0,630 0,89 CI (0,55-1,47)	1,000 1,14 CI (0,34-6,05)	1,000 1,28 CI (0,36-7,03)	0,728 0,914 CI (0,57-1,48)
17 – 40 Jahre (A2)	439	184	25	0,107 0,739 CI (0,5-1,08)	0,291 0,567 CI (0,17-1,54)	0,810 0,767 CI (0,22-2,19)	0,070 0,718 CI (0,49-1,03)
> 40 Jahre (A3)	88	19	2	1,10E-02 1,95 CI (1,1-3,48)	0,291 2,43 CI (0,6-21,4)	1,000 1,25 CI (0,28-11,6)	5,36E-03 1,99 CI (1,2-3,47)
Lokalisierung terminales Ileum (L1)	478 59	185 22	28 3	1,000 1,04 CI (0,61-1,85)	1,000 1,17 CI (0,34-6,26)	1,000 1,12 CI (0,3-6,29)	0,900 1,06 CI (0,63-1,82)
Kolon (L2)	49	18	1	0,887 1,06 CI (0,59-1,99)	0,344 3,08 CI (0,48-129)	0,479 2,9 CI (0,42-126)	0,679 1,17 CI (0,65-2,16)
Ileokolon (L3)	300	107	19	0,249 1,23 CI (0,86-1,76)	0,689 0,799 CI (0,31-1,9)	0,410 0,651 CI (0,25-1,61)	0,397 1,16 CI (0,82-1,64)
Oberer GI-Trakt (L4)	4	3	0	0,405 0,513 CI (0,086-3,53)	1,000 Inf CI (0,038-Inf)	1,000 Inf CI (0,061-Inf)	0,446 0,591 CI (0,099-4,07)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	12	2	1	0,370 2,35 CI (0,52-21,9)	0,527 0,696 CI (0,096-30,8)	0,346 0,298 CI (0,015-18)	0,572 1,8 CI (0,48-10,1)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	4	2	0	0,673 0,772 CI (0,11-8,61)	1,000 Inf CI (0,038-Inf)	1,000 Inf CI (0,028-Inf)	1,000 0,89 CI (0,13-9,92)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	50	31	4	3,38E-02 0,581 CI (0,35-0,978)	0,525 0,701 CI (0,23-2,89)	1,000 1,21 CI (0,38-5,12)	3,28E-02 0,595 CI (0,36-0,978)
Ileum (L1 + L3)	359	129	22	0,170 1,31 CI (0,88-1,94)	0,823 0,823 CI (0,27-2,16)	0,382 0,63 CI (0,2-1,72)	0,261 1,24 CI (0,85-1,8)
Verhalten nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	463 118	180 35	28 7	0,122 1,42 CI (0,91-2,23)	1,000 1,03 CI (0,41-2,93)	0,459 0,725 CI (0,27-2,18)	0,143 1,35 CI (0,9-2,07)
mit perianalen Fisteln (B1p)	14	2	0	0,258 2,77 CI (0,63-25,4)	1,000 Inf CI (0,19-Inf)	1,000 Inf CI (0,029-Inf)	0,169 3,21 CI (0,73-29,3)
strikturierend (B2)	115	53	9	0,232 0,792 CI (0,53-1,19)	0,377 0,698 CI (0,29-1,8)	0,825 0,882 CI (0,35-2,36)	0,186 0,778 CI (0,53-1,14)
mit perianalen Fisteln (B2p)	13	8	1	0,324 0,622 CI (0,23-1,76)	0,565 0,78 CI (0,11-34,4)	1,000 1,25 CI (0,16-57,8)	0,349 0,639 CI (0,25-1,72)
penetrierend (B3)	179	73	10	0,654 0,924 CI (0,64-1,34)	0,843 1,13 CI (0,48-2,82)	0,683 1,23 CI (0,5-3,15)	0,798 0,949 CI (0,67-1,35)
mit perianalen Fisteln (B3p)	24	9	1	1,000 1,04 CI (0,45-2,59)	1,000 1,48 CI (0,22-62,9)	1,000 1,42 CI (0,18-64,5)	1,000 1,08 CI (0,49-2,59)
perianale Fisteln (p)	51	19	2	1,000 1,04 CI (0,59-1,9)	1,000 1,34 CI (0,33-11,8)	1,000 1,29 CI (0,29-11,9)	0,894 1,07 CI (0,62-1,9)
Operationen	332/601	135/228	17/31	0,309 0,85 CI (0,62-1,17)	1,000 1,02 CI (0,45-2,24)	0,699 1,19 CI (0,52-2,72)	0,369 0,869 CI (0,64-1,18)
Abszesse	165/562	67/214	7/26	0,600 0,912 CI (0,64-1,31)	1,000 1,13 CI (0,44-3,24)	0,823 1,24 CI (0,47-3,65)	0,674 0,932 CI (0,66-1,32)
Fisteln	272/612	107/225	14/31	0,434 0,882 CI (0,64-1,21)	1,000 0,971 CI (0,44-2,17)	0,850 1,1 CI (0,48-2,54)	0,455 0,893 CI (0,66-1,21)
Stenosen	342/607	144/227	18/32	0,070 0,744 CI (0,54-1,03)	1,000 1 CI (0,45-2,18)	0,441 1,35 CI (0,59-3,04)	0,098 0,773 CI (0,57-1,05)
extraintestinale Manifestation	210/374	82/150	14/23	0,771 1,06 CI (0,71-1,58)	0,829 0,824 CI (0,31-2,1)	0,656 0,776 CI (0,28-2,06)	0,926 1,03 CI (0,7-1,5)
Familienanamnese	93/488	30/189	5/24	0,375 1,25 CI (0,78-2,03)	0,792 0,895 CI (0,31-3,15)	0,559 0,718 CI (0,23-2,65)	0,457 1,2 CI (0,77-1,89)
Rauchverhalten Nichtraucher	500 230	185 87	26 7	0,863 0,96 CI (0,67-1,37)	0,069 2,31 CI (0,91-6,62)	0,060 2,4 CI (0,91-7,09)	0,742 1,06 CI (0,76-1,49)
Raucher	180	72	13	0,532 0,883 CI (0,62-1,27)	0,209 0,563 CI (0,23-1,35)	0,293 0,639 CI (0,26-1,59)	0,308 0,834 CI (0,59-1,18)
Ex-Raucher	90	26	6	0,252 1,34 CI (0,82-2,25)	0,601 0,732 CI (0,27-2,29)	0,244 0,547 CI (0,19-1,82)	0,385 1,23 CI (0,78-1,97)
Immunsuppressiva	505/597	203/230	26/30	0,187 0,73 CI (0,44-1,17)	1,000 0,845 CI (0,21-2,52)	0,766 1,16 CI (0,27-3,71)	0,204 0,743 CI (0,46-1,17)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,251	0,303	0,669	0,164
Mittelwert ± s	34,5±13,9	31,8±14,3	29,8±13,1				
Bereich	8-74	13-71	19-61				
Median	31,0	28,5	25,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,189	0,788	0,441	0,297
Mittelwert ± s	7,0±8,0	5,3±7,9	7,8±9,4				
Bereich	0-35	0-33	0-29				
Median	3,0	1,0	4,0				

Tabelle 8.2-14: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs 916977 auf Chromosom 15

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs2066844 auf Chromosom 16

rs2066844: Morbus Crohn							
rs2066844	1. CC n=825	2. CT n=130	3. TT n=13	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	723 72	116 19	10 1	0,052 0,565 CI (0,32-1,04)	1,000 0,995 CI (0,13-44,2)	1,000 1,76 CI (0,22-81,3)	0,061 0,587 CI (0,34-1,06)
17 – 40 Jahre (A2)	551	85	9	0,485 1,17 CI (0,72-1,85)	0,466 0,356 CI (0,01-2,6)	0,450 0,307 CI (0,01-2,38)	0,735 1,09 CI (0,68-1,71)
> 40 Jahre (A3)	100	12	0	0,378 1,39 CI (0,73-2,88)	0,373 Inf CI (0,35-Inf)	0,596 Inf CI (0,22-Inf)	0,202 1,52 CI (0,8-3,15)
Lokalisierung	594	83	10				
terminales Ileum (L1)	69	13	0	0,283 0,708 CI (0,36-1,47)	0,614 Inf CI (0,29-Inf)	0,347 Inf CI (0,36-Inf)	0,494 0,809 CI (0,42-1,67)
Kolon (L2)	63	6	3	0,439 1,52 CI (0,63-4,45)	0,085 0,278 CI (0,061-1,71)	0,054 0,187 CI (0,031-1,4)	1,000 1,11 CI (0,52-2,63)
Ileokolon (L3)	361	52	7	0,810 0,924 CI (0,55-1,52)	0,748 0,664 CI (0,11-2,95)	0,741 0,721 CI (0,11-3,45)	0,649 0,893 CI (0,55-1,43)
Oberer GI-Trakt (L4)	8	0	0	0,605 Inf CI (0,24-Inf)	1,000 Inf CI (0,025-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,607 Inf CI (0,27-Inf)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	13	0	0	0,386 Inf CI (0,43-Inf)	1,000 Inf CI (0,045-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,234 Inf CI (0,48-Inf)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	6	1	0	0,601 0,837 CI (0,1-39)	1,000 Inf CI (0,018-Inf)	1,000 Inf CI (0,0031-Inf)	1,000 0,939 CI (0,11-43,6)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	74	11	0	0,860 0,932 CI (0,46-2,04)	0,620 Inf CI (0,31-Inf)	0,601 Inf CI (0,29-Inf)	1,000 1,06 CI (0,53-2,31)
Ileum (L1 + L3)	430	65	7	0,291 0,726 CI (0,39-1,29)	1,000 1,12 CI (0,19-4,99)	0,689 1,54 CI (0,23-7,64)	0,379 0,765 CI (0,43-1,31)
Verhalten	576	82	10				
nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	128	22	2	0,398 0,78 CI (0,45-1,39)	1,000 1,14 CI (0,22-11,2)	1,000 1,46 CI (0,26-15,2)	0,423 0,81 CI (0,48-1,41)
mit perianalen Fisteln (B1p)	16	2	0	1,000 1,14 CI (0,26-10,4)	1,000 Inf CI (0,058-Inf)	1,000 Inf CI (0,022-Inf)	1,000 1,29 CI (0,29-11,7)
strikturierend (B2)	158	20	4	0,598 1,17 CI (0,67-2,12)	0,475 0,568 CI (0,13-2,77)	0,281 0,488 CI (0,1-2,6)	0,900 1,07 CI (0,64-1,85)
mit perianalen Fisteln (B2p)	21	3	0	1,000 0,996 CI (0,29-5,34)	1,000 Inf CI (0,079-Inf)	1,000 Inf CI (0,048-Inf)	1,000 1,12 CI (0,33-6)
penetrierend (B3)	224	31	4	0,904 1,05 CI (0,64-1,75)	1,000 0,955 CI (0,22-4,65)	1,000 0,913 CI (0,2-4,76)	0,909 1,04 CI (0,65-1,68)
mit perianalen Fisteln (B3p)	29	4	0	1,000 1,03 CI (0,35-4,16)	1,000 Inf CI (0,11-Inf)	1,000 Inf CI (0,075-Inf)	1,000 1,17 CI (0,4-4,68)
perianale Fisteln (p)	66	9	0	0,861 1,17 CI (0,56-2,74)	0,614 Inf CI (0,26-Inf)	0,611 Inf CI (0,19-Inf)	0,611 1,29 CI (0,62-3,03)
Operationen	412/724	66/120	6/12	0,692 1,08 CI (0,72-1,62)	0,771 1,32 CI (0,35-4,99)	0,769 1,22 CI (0,31-4,85)	0,634 1,1 CI (0,74-1,62)
Abszesse	212/674	31/114	1/9	0,383 1,23 CI (0,78-1,98)	0,286 3,67 CI (0,49-164)	0,444 2,97 CI (0,37-137)	0,244 1,3 CI (0,83-2,08)
Fisteln	338/734	49/119	6/13	0,372 1,22 CI (0,81-1,85)	1,000 0,996 CI (0,28-3,62)	0,773 0,818 CI (0,22-3,14)	0,393 1,19 CI (0,81-1,77)
Stenosen	431/734	68/117	7/12	0,920 1,02 CI (0,67-1,55)	1,000 1,02 CI (0,25-3,76)	1,000 0,991 CI (0,23-3,87)	0,923 1,02 CI (0,69-1,52)
extraintestinale Manifestation	265/466	38/69	1/5	0,796 1,08 CI (0,62-1,84)	0,172 5,26 CI (0,52-260)	0,183 4,81 CI (0,45-247)	0,530 1,18 CI (0,7-1,99)
Familienanamnese	99/578	25/107	2/9	0,133 0,678 CI (0,4-1,17)	0,657 0,724 CI (0,14-7,24)	1,000 1,07 CI (0,19-11,2)	0,146 0,682 CI (0,41-1,15)
Rauchverhalten	594	104	8				
Nichtraucher	266	47	4	1,000 0,984 CI (0,63-1,53)	1,000 0,811 CI (0,15-4,4)	1,000 0,826 CI (0,15-4,69)	0,918 0,97 CI (0,63-1,49)
Raucher	227	35	4	0,442 1,22 CI (0,77-1,95)	0,491 0,619 CI (0,11-3,36)	0,446 0,511 CI (0,089-2,91)	0,525 1,16 CI (0,75-1,82)
Ex-Raucher	101	22	0	0,329 0,764 CI (0,45-1,35)	0,364 Inf CI (0,34-Inf)	0,352 Inf CI (0,42-Inf)	0,498 0,838 CI (0,49-1,47)
Immunsuppressiva	619/722	100/117	10/10	0,888 1,02 CI (0,55-1,81)	0,372 0 CI (0-2,73)	0,356 0 CI (0-2,92)	0,890 0,929 CI (0,5-1,64)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,195	0,183	0,000	0,000
Mittelwert ± s	34,3±14,2	31,1±12,1	31,0				
Bereich	13-74	8-64	31-31				
Median	31,0	29,0	31,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,966	0,972	0,000	0,000
Mittelwert ± s	6,7±8,2	6,6±7,2	7,0				
Bereich	0-35	0-25	7-7				
Median	3,0	5,0	7,0				

Tabelle 8.2-15: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs2066844 auf Chromosom 16

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs2066845 auf Chromosom 16

rs2066845: Morbus Crohn							
rs2066845	1. GG	2. CG	3. CC	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn	n=915	n=74	n=8				
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	803	65	7	0,309	0,563	1,000	0,331
	89	10	1	0,686 CI (0,33-1,56)	0,748 CI (0,089-34,8)	1,09 CI (0,11-55,1)	0,692 CI (0,34-1,51)
17 – 40 Jahre (A2)	606	48	4	0,766	0,373	0,388	0,569
				1,09 CI (0,57-1,98)	2,3 CI (0,33-13,7)	2,09 CI (0,28-13,8)	1,18 CI (0,65-2,07)
> 40 Jahre (A3)	108	7	2	0,703	0,244	0,209	1,000
				1,29 CI (0,57-3,43)	0,389 CI (0,063-4,13)	0,309 CI (0,04-3,82)	1,09 CI (0,52-2,56)
Lokalisierung	665	43	2				
terminales Ileum (L1)	79	5	0	1,000	1,000	1,000	1,000
				1,02 CI (0,39-3,43)	Inf CI (0,025-Inf)	Inf CI (0,02-Inf)	1,08 CI (0,41-3,6)
Kolon (L2)	72	3	0	0,609	1,000	1,000	0,614
				1,62 CI (0,5-8,38)	Inf CI (0,02-Inf)	Inf CI (0,01-Inf)	1,7 CI (0,52-8,79)
Ileokolon (L3)	403	26	2	1,000	0,522	0,519	0,876
				1,01 CI (0,5-1,97)	0 CI (0-8,23)	0 CI (0-8,81)	0,934 CI (0,47-1,81)
Oberer GI-Trakt (L4)	8	0	0	1,000	1,000	1,000	1,000
				Inf CI (0,11-Inf)	Inf CI (0-Inf)	0 CI (0-Inf)	Inf CI (0,11-Inf)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	15	0	0	1,000	1,000	1,000	0,616
				Inf CI (0,23-Inf)	Inf CI (0,0042-Inf)	0 CI (0-Inf)	Inf CI (0,24-Inf)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	7	0	0	1,000	1,000	1,000	1,000
				Inf CI (0,091-Inf)	Inf CI (0-Inf)	0 CI (0-Inf)	Inf CI (0,10-Inf)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	81	9	0	0,100	1,000	1,000	0,160
				0,525 CI (0,24-1,29)	Inf CI (0,03-Inf)	Inf CI (0,05-Inf)	0,555 CI (0,25-1,36)
Ileum (L1 + L3)	482	31	2	1,000	1,000	1,000	1,000
				1,02 CI (0,47-2,1)	0 CI (0-14,1)	0 CI (0-14,9)	0,958 CI (0,44-1,95)
Verhalten	647	41	2				
nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	156	6	0	0,188	1,000	1,000	0,141
				1,85 CI (0,75-5,49)	Inf CI (0,059-Inf)	Inf CI (0,029-Inf)	1,96 CI (0,8-5,78)
mit perianalen Fisteln (B1p)	17	1	0	1,000	1,000	1,000	1,000
				1,08 CI (0,16-46,2)	Inf CI (0,0049-Inf)	Inf CI (0,0013-Inf)	1,13 CI (0,17-48,5)
strikturierend (B2)	174	12	0	0,720	1,000	1,000	0,860
				0,889 CI (0,43-1,96)	Inf CI (0,069-Inf)	Inf CI (0,071-Inf)	0,95 CI (0,46-2,08)
mit perianalen Fisteln (B2p)	24	1	0	1,000	1,000	1,000	1,000
				1,54 CI (0,24-64,9)	Inf CI (0,0071-Inf)	Inf CI (0,0013-Inf)	1,62 CI (0,25-68,1)
penetrierend (B3)	246	20	2	0,187	0,146	0,488	0,106
				0,645 CI (0,33-1,28)	0 CI (0-3,29)	0 CI (0-5,54)	0,586 CI (0,3-1,14)
mit perianalen Fisteln (B3p)	30	1	0	1,000	1,000	1,000	0,714
				1,94 CI (0,31-81,3)	Inf CI (0,009-Inf)	Inf CI (0,0013-Inf)	2,04 CI (0,32-85,3)
perianale Fisteln (p)	71	3	0	0,356	1,000	1,000	0,267
				1,99 CI (0,63-10,1)	Inf CI (0,14-Inf)	Inf CI (0,041-Inf)	2,21 CI (0,7-11,2)
Operationen	447/804	43/67	5/8	0,200	1,000	1,000	0,181
				0,699 CI (0,4-1,2)	0,752 CI (0,12-3,89)	1,07 CI (0,15-6,09)	0,705 CI (0,41-1,18)
Abszesse	231/745	17/67	0/8	0,406	0,115	0,186	0,148
				1,32 CI (0,73-2,5)	Inf CI (0,76-Inf)	Inf CI (0,51-Inf)	1,53 CI (0,86-2,87)
Fisteln	366/813	33/69	3/8	0,706	0,736	0,717	0,811
				0,893 CI (0,53-1,51)	1,36 CI (0,26-8,84)	1,52 CI (0,27-10,5)	0,933 CI (0,57-1,54)
Stenosen	471/812	41/68	5/8	0,798	1,000	1,000	0,716
				0,91 CI (0,53-1,55)	0,829 CI (0,13-4,29)	0,912 CI (0,13-5,14)	0,901 CI (0,54-1,49)
extraintestinale Manifestation	293/525	16/33	0/2	0,472	0,197	0,489	0,293
				1,34 CI (0,62-2,9)	Inf CI (0,24-Inf)	Inf CI (0,16-Inf)	1,5 CI (0,71-3,19)
Familienanamnese	118/646	12/61	1/8	0,732	1,000	1,000	0,871
				0,913 CI (0,46-1,95)	1,56 CI (0,2-71,1)	1,7 CI (0,19-83,6)	0,963 CI (0,5-1,98)
Rauchverhalten	659	60	8				
Nichtraucher	291	34	2	0,078	0,476	0,135	0,200
				0,605 CI (0,34-1,07)	2,37 CI (0,42-24,2)	3,85 CI (0,62-42,1)	0,703 CI (0,41-1,2)
Raucher	252	18	6	0,265	0,061	1,94E-02	0,695
				1,44 CI (0,79-2,73)	0,207 CI (0,02-1,17)	0,147 CI (0,013-0,582)	1,13 CI (0,66-2)
Ex-Raucher	116	8	0	0,478	0,363	0,582	0,308
				1,39 CI (0,63-3,48)	Inf CI (0,36-Inf)	Inf CI (0,21-Inf)	1,6 CI (0,74-3,98)
Immunsuppressiva	680/796	60/67	6/8	0,466	0,333	0,244	0,730
				0,684 CI (0,26-1,55)	1,95 CI (0,19-11,1)	2,8 CI (0,23-20,4)	0,8 CI (0,34-1,67)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,448	0,373	0,000	0,000
Mittelwert ± s	33,8±14,0	30,7±13,2	27,0				
Bereich	8-74	15-52	27				
Median	31,0	28,0	27,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,894	0,971	0,000	0,000
Mittelwert ± s	6,6±8,1	6,9±7,4	2,0				
Bereich	0-35	0-25	2				
Median	3,0	5,5	2,0				

Tabelle 8.2-16: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs2066845 auf Chromosom 16

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs2066847 auf Chromosom 16

rs2066847: Morbus Crohn							
rs2066847	1. DELDEL n=815	2. CC n=38	3. C.DELC.DEL n=143	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	711 84	34 5	132 12	0,588 0,777 CI (0,29-2,64)	0,456 1,34 CI (0,7-2,78)	0,347 1,72 CI (0,44-5,77)	0,685 1,17 CI (0,67-2,18)
17 – 40 Jahre (A2)	529	27	103	0,687 0,754 CI (0,27-1,81)	0,444 0,819 CI (0,5-1,3)	1,000 1,09 CI (0,41-3,26)	0,320 0,805 CI (0,52-1,22)
> 40 Jahre (A3)	98	2	17	0,299 2,56 CI (0,63-22,4)	0,890 1,08 CI (0,61-2,01)	0,369 0,425 CI (0,05-1,94)	0,526 1,24 CI (0,72-2,21)
Lokalisierung terminales Ileum (L1)	580 68	32 4	105 15	0,782 0,93 CI (0,31-3,76)	0,515 0,80 CI (0,43-1,57)	1,000 0,86 CI (0,19-3)	0,470 0,83 CI (0,47-1,51)
Kolon (L2)	67	1	7	0,241 4,04 CI (0,65-167)	0,171 1,83 CI (0,81-4,86)	0,681 0,45 CI (0,01-3,76)	0,061 2,1 CI (0,98-5,2)
Ileokolon (L3)	350	23	64	0,264 0,596 CI (0,24-1,37)	1,000 0,975 CI (0,62-1,52)	0,300 1,63 CI (0,65-4,42)	0,559 0,88 CI (0,58-1,31)
Oberer GI-Trakt (L4)	8	0	0	1,000 Inf CI (0,091-Inf)	0,616 Inf CI (0,31-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,364 Inf CI (0,4-Inf)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	9	2	3	0,109 0,237 CI (0,05-2,35)	0,408 0,537 CI (0,13-3,13)	0,332 2,25 CI (0,18-20,6)	0,159 0,42 CI (0,12-1,61)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	7	0	0	1,000 Inf CI (0,08-Inf)	0,603 Inf CI (0,26-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,357 Inf CI (0,34-Inf)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	71	2	16	0,410 2,09 CI (0,51-18,4)	0,425 0,776 CI (0,42-1,5)	0,242 0,373 CI (0,04-1,74)	0,774 0,92 CI (0,52-1,71)
Ileum (L1 + L3)	418	27	79	0,155 0,478 CI (0,14-1,29)	0,554 0,849 CI (0,5-1,39)	0,341 1,77 CI (0,59-6,49)	0,239 0,76 CI (0,47-1,19)
Verhalten nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	562 146	32 1	103 16	1,40E-03 10,9 CI (1,8-446)	2,44E-02 1,91 CI (1,1-3,6)	0,073 0,18 CI (0,00-1,23)	6,61E-04 2,43 CI (1,4-4,47)
mit perianalen Fisteln (B1p)	13	1	4	0,543 0,735 CI (0,1-32,2)	0,317 0,59 CI (0,18-2,52)	1,000 0,8 CI (0,02-8,48)	0,366 0,616 CI (0,2-2,25)
strikturierend (B2)	148	8	31	1,000 1,07 CI (0,45-2,82)	0,468 0,831 CI (0,51-1,37)	0,660 0,776 CI (0,27-2,04)	0,589 0,88 CI (0,57-1,37)
mit perianalen Fisteln (B2p)	20	1	4	1,000 1,14 CI (0,17-48,9)	0,778 0,913 CI (0,3-3,75)	1,000 0,8 CI (0,02-8,48)	1,000 0,959 CI (0,34-3,33)
penetrierend (B3)	206	19	44	1,39E-02 0,397 CI (0,18-0,866)	0,269 0,776 CI (0,5-1,22)	0,109 1,95 CI (0,81-4,8)	3,85E-02 0,662 CI (0,44-0,99)
mit perianalen Fisteln (B3p)	29	2	4	0,680 0,816 CI (0,19-7,39)	0,805 1,35 CI (0,46-5,39)	0,627 1,64 CI (0,14-12,1)	0,830 1,17 CI (0,46-3,52)
perianale Fisteln (p)	62	4	12	0,528 0,7 CI (0,24-2,8)	0,735 0,899 CI (0,46-1,88)	0,748 1,28 CI (0,28-4,59)	0,544 0,849 CI (0,47-1,62)
Operationen	384/712	29/36	86/132	1,69E-03 0,283 CI (0,1-0,671)	1,73E-02 0,627 CI (0,42-0,936)	0,105 2,21 CI (0,86-6,44)	7,07E-04 0,54 CI (0,37-0,781)
Abszesse	192/664	13/33	42/120	0,239 0,626 CI (0,29-1,4)	0,194 0,756 CI (0,49-1,17)	0,684 1,21 CI (0,5-2,85)	0,097 0,725 CI (0,49-1,07)
Fisteln	317/723	23/35	65/132	1,41E-02 0,408 CI (0,18-0,87)	0,255 0,805 CI (0,55-1,19)	0,090 1,97 CI (0,86-4,72)	4,72E-02 0,701 CI (0,49-0,996)
Stenosen	412/724	30/36	81/129	1,54E-03 0,264 CI (0,09-0,656)	0,246 0,783 CI (0,52-1,17)	2,62E-02 2,95 CI (1,1-9,29)	1,78E-02 0,643 CI (0,44-0,929)
extraintestinale Manifestation	260/461	13/24	43/81	0,836 1,09 CI (0,43-2,71)	0,628 1,14 CI (0,69-1,89)	1,000 1,04 CI (0,38-2,91)	0,587 1,13 CI (0,72-1,77)
Familienanamnese	95/578	9/28	26/104	4,02E-02 0,416 CI (0,17-1,08)	4,99E-02 0,591 CI (0,35-1,01)	0,474 1,42 CI (0,5-3,8)	8,79E-03 0,546 CI (0,34-0,879)
Rauchverhalten Nichtraucher	579 249	27 18	117 58	1,76E-02 0,378 CI (0,15-0,904)	0,221 0,768 CI (0,51-1,17)	0,136 2,02 CI (0,79-5,56)	3,94E-02 0,676 CI (0,46-0,99)
Raucher	228	5	40	4,10E-02 2,85 CI (1-9,78)	0,300 1,25 CI (0,81-1,95)	0,166 0,44 CI (0,12-1,31)	0,084 1,43 CI (0,95-2,16)
Ex-Raucher	102	4	19	1,000 1,23 CI (0,41-4,99)	0,790 1,1 CI (0,63-2)	1,000 0,898 CI (0,2-3,08)	0,713 1,12 CI (0,68-1,94)
Immunsuppressiva	611/709	28/34	111/130	0,458 1,34 CI (0,44-3,4)	0,784 1,07 CI (0,59-1,84)	0,604 0,8 CI (0,27-2,68)	0,620 1,12 CI (0,67-1,83)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,673	0,246	0,898	0,235
Mittelwert ± s	34,2±13,8	31,9±16,4	31,2±13,7				
Bereich	8-74	13-53	13-65				
Median	31,0	27,5	29,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,685	0,816	0,624	0,982
Mittelwert ± s	6,7±8,0	5,6±7,9	7,0±8,2				
Bereich	0-35	0-19	0-29				
Median	3,0	0,5	6,0				

Tabelle 8.2-17: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs2066847 auf Chromosom 16

Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs1736135 auf Chromosom 21

rs1736135: Morbus Crohn							
rs1736135	1. TT n=373	2. CT n=463	3. CC n=157	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Morbus Crohn							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	328 46	410 42	137 11	0,137 1,43 CI (0,89-2,29)	0,088 1,87 CI (0,91-4,13)	0,508 1,31 CI (0,64-2,9)	0,061 1,52 CI (0,97-2,37)
17 – 40 Jahre (A2)	227	322	110	5,03E-03 0,615 CI (0,43-0,87)	1,66E-02 0,552 CI (0,33-0,91)	0,717 0,898 CI (0,53-1,48)	1,55E-03 0,599 CI (0,43-0,83)
> 40 Jahre (A3)	55	46	16	3,14E-02 1,59 CI (1-2,49)	0,203 1,52 CI (0,82-2,97)	0,877 0,956 CI (0,51-1,88)	2,42E-02 1,58 CI (1-2,38)
Lokalisierung	269	331	110				
terminales Ileum (L1)	32	41	13	0,900 0,955 CI (0,56-1,61)	1,000 1,01 CI (0,49-2,19)	1,000 1,05 CI (0,53-2,24)	1,000 0,968 CI (0,59-1,58)
Kolon (L2)	32	30	12	0,282 1,35 CI (0,77-2,38)	0,861 1,1 CI (0,53-2,45)	0,576 0,814 CI (0,39-1,82)	0,315 1,28 CI (0,76-2,14)
Ileokolon (L3)	155	210	67	0,154 0,784 CI (0,56-1,1)	0,568 0,873 CI (0,54-1,4)	0,650 1,11 CI (0,69-1,77)	0,178 0,805 CI (0,58-1,11)
Oberer GI-Trakt (L4)	3	2	2	0,661 1,85 CI (0,21-22,3)	0,630 0,61 CI (0,069-7,4)	0,260 0,329 CI (0,024-4,59)	1,000 1,23 CI (0,18-7,34)
terminales Ileum und oberer GI-Trakt (L1 + L4)	8	4	3	0,149 2,5 CI (0,66-11,5)	1,000 1,09 CI (0,26-6,52)	0,373 0,437 CI (0,073-3,03)	0,282 1,9 CI (0,59-6,23)
Kolon und oberer GI-Trakt (L2 + L4)	1	5	1	0,231 0,244 CI (0,01-2,2)	0,497 0,408 CI (0,01-32,2)	1,000 1,67 CI (0,18-79,8)	0,263 0,271 CI (0,01-2,25)
Ileokolon und oberer GI-Trakt (L3 + L4)	38	39	12	0,394 1,23 CI (0,74-2,05)	0,504 1,34 CI (0,65-2,95)	0,865 1,09 CI (0,53-2,38)	0,350 1,26 CI (0,78-2,02)
Ileum (L1 + L3)	187	251	80	0,096 0,727 CI (0,5-1,06)	0,620 0,856 CI (0,5-1,43)	0,526 1,18 CI (0,69-1,96)	0,117 0,758 CI (0,53-1,08)
Verhalten	264	320	105				
nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	54	74	33	0,482 0,855 CI (0,56-1,29)	2,97E-02 0,562 CI (0,33-0,97)	0,094 0,657 CI (0,39-1,11)	0,166 0,765 CI (0,52-1,12)
mit perianalen Fisteln (B1p)	9	5	4	0,178 2,22 CI (0,66-8,54)	1,000 0,891 CI (0,24-4,05)	0,234 0,402 CI (0,085-2,07)	0,331 1,63 CI (0,57-4,7)
strikturierend (B2)	74	84	29	0,641 1,09 CI (0,75-1,6)	1,000 1,02 CI (0,6-1,76)	0,800 0,933 CI (0,56-1,59)	0,725 1,08 CI (0,75-1,54)
mit perianalen Fisteln (B2p)	3	15	6	1,51E-02 0,234 CI (0,04-0,84)	1,81E-02 0,191 CI (0,03-0,91)	0,614 0,812 CI (0,29-2,63)	8,95E-03 0,221 CI (0,04-0,75)
penetrierend (B3)	110	126	31	0,611 1,1 CI (0,78-1,55)	3,29E-02 1,7 CI (1-2,87)	0,081 1,55 CI (0,94-2,59)	0,228 1,22 CI (0,88-1,69)
mit perianalen Fisteln (B3p)	14	16	2	1,000 1,06 CI (0,47-2,38)	0,255 2,88 CI (0,64-26,5)	0,263 2,71 CI (0,62-24,7)	0,578 1,27 CI (0,57-2,75)
perianale Fisteln (p)	26	36	12	0,692 0,889 CI (0,5-1,55)	0,854 0,906 CI (0,43-2,03)	1,000 1,02 CI (0,5-2,21)	0,709 0,893 CI (0,52-1,5)
Operationen	182/324	225/413	87/138	0,655 1,07 CI (0,79-1,45)	0,181 0,752 CI (0,49-1,15)	0,092 0,702 CI (0,46-1,06)	0,944 0,982 CI (0,74-1,31)
Abszesse	101/304	113/384	32/129	0,320 1,19 CI (0,85-1,67)	0,088 1,51 CI (0,93-2,49)	0,366 1,26 CI (0,79-2,06)	0,156 1,26 CI (0,92-1,73)
Fisteln	154/334	185/414	60/137	0,712 1,06 CI (0,78-1,43)	0,684 1,1 CI (0,72-1,67)	0,921 1,04 CI (0,69-1,56)	0,676 1,07 CI (0,81-1,42)
Stenosen	198/334	238/413	79/136	0,655 1,07 CI (0,79-1,45)	0,837 1,05 CI (0,69-1,6)	1,000 0,981 CI (0,65-1,48)	0,673 1,07 CI (0,8-1,42)
extraintestinale Manifestation	116/203	153/272	42/83	0,852 1,04 CI (0,71-1,52)	0,359 1,3 CI (0,75-2,24)	0,380 1,25 CI (0,74-2,12)	0,658 1,09 CI (0,76-1,57)
Familienanamnese	47/262	64/344	18/107	0,916 0,956 CI (0,62-1,48)	0,881 1,08 CI (0,58-2,09)	0,775 1,13 CI (0,62-2,14)	1,000 0,984 CI (0,65-1,49)
Rauchverhalten	259	354	110				
Nichtraucher	119	150	59	0,410 1,16 CI (0,83-1,62)	0,210 0,735 CI (0,46-1,18)	4,80E-02 0,636 CI (0,4-1)	0,816 1,04 CI (0,76-1,42)
Raucher	92	136	42	0,499 0,883 CI (0,62-1,25)	0,638 0,892 CI (0,55-1,46)	1,000 1,01 CI (0,64-1,61)	0,471 0,885 CI (0,64-1,23)
Ex-Raucher	48	68	9	0,917 0,957 CI (0,62-1,47)	1,16E-02 2,55 CI (1,2-6,14)	5,30E-03 2,66 CI (1,3-6,3)	0,539 1,14 CI (0,75-1,73)
Immunsuppressiva	281/324	352/409	116/138	0,829 1,06 CI (0,68-1,66)	0,466 1,24 CI (0,67-2,23)	0,576 1,17 CI (0,65-2,05)	0,687 1,1 CI (0,73-1,69)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,497	0,187	0,441	0,307
Mittelwert ± s	34,8±14,9	33,3±13,8	31,5±12,1				
Bereich	8-71	13-74	14-57				
Median	34,0	30,0	29,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,242	0,754	0,536	0,317
Mittelwert ± s	7,2±8,4	5,8±7,6	6,7±8,0				
Bereich	0-35	0-35	0-33				
Median	3,0	2,0	3,0				

Tabelle 8.2-18: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs1736135 auf Chromosom 21

8.2.2 Tabellen für Colitis ulcerosa

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs13294 auf Chromosom 1

rs13294: Colitis ulcerosa							
rs13294	1. GG n=146	2. GA n=184	3. AA n=78	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	110 10	149 9	57 4	0,470 1,55 CI (0,54-4,49)	0,774 1,32 CI (0,36-6,06)	0,757 0,852 CI (0,23-3,95)	0,371 1,48 CI (0,56-3,81)
17 – 40 Jahre (A2)	77	110	42	0,575 0,828 CI (0,46-1,49)	0,719 0,834 CI (0,38-1,79)	1,000 1,01 CI (0,47-2,1)	0,510 0,829 CI (0,48-1,44)
> 40 Jahre (A3)	23	30	11	0,878 1,05 CI (0,54-2,01)	0,843 1,1 CI (0,47-2,74)	1,000 1,05 CI (0,47-2,53)	0,883 1,06 CI (0,57-1,95)
Lokalisierung							
Proktitis (E1)	94 12	134 8	47 7	0,096 2,3 CI (0,82-6,78)	0,795 0,837 CI (0,28-2,71)	0,069 0,365 CI (0,11-1,26)	0,286 1,62 CI (0,66-3,89)
Linksseitenkolitis (E2)	37	49	14	0,679 1,13 CI (0,63-2,01)	0,353 1,53 CI (0,68-3,52)	0,478 1,36 CI (0,63-3,02)	0,509 1,21 CI (0,7-2,1)
Pankolitis (E3)	45	77	26	0,178 0,681 CI (0,39-1,2)	0,476 0,743 CI (0,34-1,59)	0,865 1,09 CI (0,53-2,24)	0,163 0,696 CI (0,41-1,18)
Operationen	9/82	12/118	1/44	1,000 1,09 CI (0,38-2,98)	0,163 5,25 CI (0,69-237)	0,189 4,84 CI (0,68-213)	0,482 1,41 CI (0,51-3,76)
Abszesse	2/101	10/140	2/55	0,079 0,264 CI (0,03-1,28)	0,614 0,538 CI (0,04-7,61)	0,515 2,03 CI (0,41-19,7)	0,150 0,309 CI (0,03-1,43)
extraintestinale Manifestation	16/60	32/87	13/33	0,215 0,627 CI (0,28-1,35)	0,245 0,563 CI (0,21-1,53)	0,834 0,896 CI (0,37-2,24)	0,182 0,608 CI (0,29-1,25)
Familienanamnese	9/82	15/109	9/46	0,662 0,774 CI (0,28-2,01)	0,195 0,51 CI (0,16-1,58)	0,466 0,658 CI (0,24-1,86)	0,431 0,674 CI (0,26-1,6)
Rauchverhalten							
Nichtraucher	77 51	107 69	40 26	0,876 1,08 CI (0,56-2,1)	1,000 1,06 CI (0,43-2,52)	1,000 0,978 CI (0,42-2,22)	0,883 1,07 CI (0,58-2,01)
Raucher	14	13	8	0,294 1,6 CI (0,65-3,98)	0,808 0,89 CI (0,31-2,72)	0,289 0,556 CI (0,19-1,7)	0,445 1,33 CI (0,58-2,96)
Ex-Raucher	12	25	6	0,263 0,607 CI (0,26-1,37)	1,000 1,05 CI (0,33-3,71)	0,365 1,72 CI (0,62-5,6)	0,374 0,692 CI (0,3-1,5)
Immunsuppressiva	79/112	118/153	50/58	0,256 0,711 CI (0,39-1,29)	2,44E-02 0,385 CI (0,14-0,94)	0,181 0,541 CI (0,2-1,3)	0,074 0,614 CI (0,35-1,08)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,591	0,237	0,419	0,374
Mittelwert ± s	36,0±12,9	38,4±15,1	43,2±14,7				
Bereich	19-65	20-69	23-65				
Median	33,0	36,0	40,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,664	0,889	0,666	0,785
Mittelwert ± s	5,8±6,5	6,8±7,5	5,3±8,8				
Bereich	0-26	0-25	0-28				
Median	3,5	4,0	3,0				

Tabelle 8.2-19: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs13294 auf Chromosom 1

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs2274910 auf Chromosom 1

rs2274910: Colitis ulcerosa							
rs2274910	1. CC n=212	2. CT n=162	3. TT n=33	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	164 14	131 8	20 0	0,507 1,43 CI (0,54-4,08)	0,370 Inf CI (0,4-Inf)	0,598 Inf CI (0,26-Inf)	0,278 1,67 CI (0,63-4,73)
17 – 40 Jahre (A2)	122	89	16	0,244 1,37 CI (0,8-2,35)	0,786 0,727 CI (0,17-2,43)	0,434 0,532 CI (0,12-1,79)	0,380 1,27 CI (0,75-2,15)
> 40 Jahre (A3)	28	34	4	0,084 0,588 CI (0,32-1,07)	0,756 0,824 CI (0,24-3,64)	0,783 1,4 CI (0,41-6,15)	0,096 0,613 CI (0,34-1,1)
Lokalisierung	138	117	21				
Proktitis (E1)	15	11	1	0,836 1,17 CI (0,48-2,96)	0,697 2,43 CI (0,34-108)	0,692 2,07 CI (0,27-93,7)	0,686 1,28 CI (0,53-3,13)
Linksseitenkolitis (E2)	57	38	8	0,155 1,46 CI (0,85-2,53)	0,817 1,14 CI (0,41-3,4)	0,622 0,783 CI (0,27-2,38)	0,213 1,41 CI (0,84-2,37)
Pankolitis (E3)	66	68	12	0,104 0,662 CI (0,39-1,12)	0,487 0,689 CI (0,24-1,91)	1,000 1,04 CI (0,36-2,93)	0,117 0,666 CI (0,4-1,1)
Operationen	11/122	10/101	2/20	0,823 0,902 CI (0,33-2,49)	1,000 0,893 CI (0,17-8,95)	1,000 0,989 CI (0,19-10)	0,830 0,901 CI (0,34-2,34)
Abszesse	8/145	5/129	1/23	0,581 1,45 CI (0,4-5,77)	1,000 1,28 CI (0,16-59,6)	1,000 0,888 CI (0,093-43,8)	0,591 1,42 CI (0,42-5,1)
extraintestinale Manifestation	32/91	24/76	5/14	0,742 1,17 CI (0,59-2,37)	1,000 0,976 CI (0,27-4,04)	0,763 0,833 CI (0,22-3,51)	0,754 1,14 CI (0,59-2,22)
Familienanamnese	14/121	19/96	2/20	0,127 0,532 CI (0,23-1,2)	1,000 1,18 CI (0,24-11,5)	0,523 2,21 CI (0,46-21,3)	0,200 0,593 CI (0,26-1,3)
Rauchverhalten	117	87	17				
Nichtraucher	74	57	14	0,769 0,906 CI (0,49-1,68)	0,173 0,371 CI (0,065-1,44)	0,256 0,41 CI (0,07-1,64)	0,479 0,801 CI (0,44-1,45)
Raucher	14	16	2	0,233 0,605 CI (0,26-1,42)	1,000 1,02 CI (0,2-10,1)	0,730 1,68 CI (0,33-16,6)	0,339 0,651 CI (0,28-1,48)
Ex-Raucher	29	14	1	0,165 1,71 CI (0,81-3,79)	0,118 5,23 CI (0,75-228)	0,456 3,04 CI (0,4-138)	0,064 1,95 CI (0,94-4,2)
Immunsuppressiva	124/162	106/138	17/23	1,000 0,985 CI (0,55-1,74)	0,796 1,15 CI (0,35-3,34)	0,793 1,17 CI (0,35-3,44)	1,000 1,01 CI (0,58-1,74)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,963	0,891	0,905	0,931
Mittelwert ± s	38,8±14,3	38,6±14,3	37,3±16,3				
Bereich	20-69	20-65	23-55				
Median	36,5	36,0	34,0				
Gabe nach Diagnose				0,318	0,838	0,686	0,473
Mittelwert ± s	7,0±8,0	5,0±5,3	9,0±14,7				
Bereich	0-28	0-21	0-26				
Median	4,0	3,5	1,0				

Tabelle 8.2-20: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs2274910 auf Chromosom 1

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs9286879 auf Chromosom 1

rs9286879: Colitis ulcerosa							
rs9286879	1. AA n=248	2. GA n=146	3. GG n=16	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa							
Alter bei Erstdiagnose	192	112	13				
≤ 16 Jahre (A1)	15	7	1	0,819	1,000	0,596	0,825
				1,27 CI (0,47-3,81)	1,02 CI (0,13-46,3)	0,802 CI (0,089-39)	1,24 CI (0,47-3,49)
17 – 40 Jahre (A2)	136	82	11	0,694	0,358	0,512	0,523
				0,889 CI (0,51-1,54)	0,443 CI (0,05-2,13)	0,499 CI (0,0511-2,49)	0,836 CI (0,48-1,43)
> 40 Jahre (A3)	41	23	1	0,885	0,475	0,460	0,672
				1,05 CI (0,57-1,96)	3,25 CI (0,45-143)	3,08 CI (0,41-138)	1,14 CI (0,63-2,11)
Lokalisierung	165	99	12				
Proktitis (E1)	14	11	2	0,519	0,296	0,631	0,412
				0,743 CI (0,3-1,89)	0,466 CI (0,09-4,79)	0,628 CI (0,11-6,63)	0,7 CI (0,29-1,69)
Linksseitenkolitis (E2)	65	31	6	0,234	0,547	0,210	0,313
				1,42 CI (0,82-2,51)	0,652 CI (0,17-2,55)	0,459 CI (0,11-1,87)	1,3 CI (0,76-2,23)
Pankolitis (E3)	86	57	4	0,444	0,244	0,133	0,712
				0,803 CI (0,47-1,37)	2,17 CI (0,55-10,2)	2,69 CI (0,67-13)	0,893 CI (0,53-1,49)
Operationen	8/138	15/101	0/8	2,55E-02	1,000	0,596	4,58E-02
				0,354 CI (0,12-0,936)	Inf CI (0,087-Inf)	Inf CI (0,27-Inf)	0,387 CI (0,14-1,02)
Abszesse	8/178	5/111	1/10	1,000	0,395	0,411	1,000
				0,998 CI (0,28-3,98)	0,426 CI (0,047-20,9)	0,429 CI (0,041-22,3)	0,902 CI (0,27-3,24)
extraintestinale Manifestation	31/96	27/79	4/7	0,872	0,225	0,246	0,640
Familienanamnese	21/145	14/84	1/10	0,919 CI (0,47-1,82)	0,362 CI (0,05-2,28)	0,394 CI (0,05-2,51)	0,847 CI (0,44-1,64)
				0,705	1,000	1,000	0,853
				0,847 CI (0,38-1,92)	1,52 CI (0,19-69,9)	1,79 CI (0,22-84,4)	0,892 CI (0,41-1,98)
Rauchverhalten	139	73	11				
Nichtraucher	96	44	7	0,223	0,741	1,000	0,244
				1,47 CI (0,78-2,76)	1,27 CI (0,26-5,33)	0,868 CI (0,17-3,79)	1,44 CI (0,79-2,64)
Raucher	22	7	4	0,293	0,099	3,36E-02	0,698
				1,77 CI (0,68-5,17)	0,332 CI (0,08-1,68)	0,191 CI (0,04-1,11)	1,25 CI (0,54-3,02)
Ex-Raucher	21	22	0	1,21E-02	0,364	0,059	0,054
				0,414 CI (0,2-0,867)	Inf CI (0,41-Inf)	Inf CI (0,97-Inf)	0,503 CI (0,24-1,04)
Immunsuppressiva	156/195	83/117	10/13	0,074	0,729	0,757	0,083
				1,64 CI (0,93-2,88)	1,2 CI (0,2-4,96)	0,734 CI (0,12-3,09)	1,59 CI (0,92-2,76)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,842	0,714	0,000	0,000
Mittelwert ± s	39,2±14,1	38,4±14,5	26,0				
Bereich	20-69	21-65	26,0				
Median	38,0	34,0	26,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,952	0,968	0,000	0,000
Mittelwert ± s	6,3±7,1	6,1±8,0	7,0				
Bereich	0-26	0-28	7,0				
Median	4,0	3,0	7,0				

Tabelle 8.2-21: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs9286879 auf Chromosom 1

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs11584383 auf Chromosom 1

rs11584383: Colitis ulcerosa							
rs11584383	1. TT n=252	2. CT n=129	3. CC n=29	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	199 14	98 8	20 1	0,814 0,852 CI (0,32-2,43)	1,000 1,44 CI (0,2-63,9)	1,000 1,68 CI (0,2-78,8)	0,827 0,917 CI (0,36-2,49)
17 – 40 Jahre (A2)	143	71	15	1,000 0,971 CI (0,54-1,72)	1,000 0,852 CI (0,23-2,62)	1,000 0,877 CI (0,23-2,87)	0,897 0,95 CI (0,55-1,63)
> 40 Jahre (A3)	42	19	4	0,763 1,11 CI (0,59-2,16)	1,000 1,07 CI (0,32-4,63)	1,000 0,962 CI (0,27-4,41)	0,775 1,1 CI (0,61-2,05)
Lokalisierung	174	86	17				
Proktitis (E1)	18	8	0	1,000 1,12 CI (0,44-3,13)	0,377 Inf CI (0,43-Inf)	0,347 Inf CI (0,33-Inf)	0,530 1,37 CI (0,54-3,79)
Linksseitenkolitis (E2)	60	34	9	0,493 0,806 CI (0,46-1,43)	0,185 0,47 CI (0,15-1,45)	0,420 0,584 CI (0,18-1,89)	0,248 0,735 CI (0,43-1,25)
Pankolitis (E3)	96	44	8	0,597 1,17 CI (0,68-2,04)	0,613 1,38 CI (0,45-4,33)	0,796 1,18 CI (0,36-3,87)	0,458 1,21 CI (0,72-2,03)
Operationen	15/158	7/74	1/14	1,000 1 CI (0,36-3,05)	1,000 1,36 CI (0,18-61,8)	1,000 1,35 CI (0,15-65,8)	1,000 1,05 CI (0,4-2,99)
Abszesse	11/188	3/91	0/19	0,560 1,82 CI (0,46-10,4)	0,604 Inf CI (0,25-Inf)	1,000 Inf CI (0,084-Inf)	0,268 2,21 CI (0,57-12,6)
extraintestinale Manifestation	42/124	18/50	2/8	0,861 0,911 CI (0,44-1,94)	0,718 1,53 CI (0,26-16,2)	0,701 1,67 CI (0,26-18,6)	1,000 0,973 CI (0,48-2)
Familienanamnese	21/146	13/76	2/17	0,695 0,815 CI (0,36-1,9)	1,000 1,26 CI (0,26-12,1)	0,730 1,54 CI (0,3-15,5)	0,715 0,874 CI (0,4-1,94)
Rauchverhalten	139	69	15				
Nichtraucher	92	48	7	0,642 0,857 CI (0,43-1,66)	0,160 2,22 CI (0,66-7,69)	0,133 2,58 CI (0,71-9,59)	1,000 1,03 CI (0,56-1,89)
Raucher	20	10	3	1,000 0,992 CI (0,41-2,53)	0,472 0,674 CI (0,16-4,05)	0,694 0,681 CI (0,14-4,42)	0,847 0,918 CI (0,41-2,14)
Ex-Raucher	27	11	5	0,574 1,27 CI (0,56-3,05)	0,311 0,485 CI (0,14-1,96)	0,149 0,385 CI (0,095-1,72)	1,000 1,02 CI (0,49-2,19)
Immunsuppressiva	158/203	74/102	16/20	0,322 1,33 CI (0,74-2,37)	1,000 0,878 CI (0,2-2,91)	0,588 0,663 CI (0,15-2,3)	0,421 1,25 CI (0,71-2,17)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,526	9,47E-03	0,106	0,344
Mittelwert ± s	40,3±13,2	36,9±16,9	28,0±2,8				
Bereich	21-65	20-69	26-30				
Median	39,0	34,0	28,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				7,16E-03	0,223	0,839	5,28E-03
Mittelwert ± s	7,8±8,2	3,2±3,0	2,5±3,5				
Bereich	0-28	0-9	0-5				
Median	4,0	2,0	2,5				

Tabelle 8.2-22: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs11584383 auf Chromosom 1

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs3828309 auf Chromosom 2

rs3828309: Colitis ulcerosa							
rs3828309	1. CC n=121	2. CT n=201	3. TT n=88	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa							
Alter bei Erstdiagnose	93	155	68				
≤ 16 Jahre (A1)	11	7	6	4,24E-02	0,611	0,223	0,100
				2,82 CI (0,96-8,94)	1,38 CI (0,44-4,82)	0,49 CI (0,14-1,84)	2,16 CI (0,84-5,47)
17 – 40 Jahre (A2)	68	118	42	0,650	0,170	3,56E-02	0,891
				0,853 CI (0,46-1,61)	1,68 CI (0,81-3,47)	1,97 CI (1-3,8)	1,07 CI (0,6-1,93)
> 40 Jahre (A3)	14	30	20	0,493	3,25E-02	0,117	0,167
				0,739 CI (0,34-1,54)	0,428 CI (0,18-0,984)	0,577 CI (0,29-1,18)	0,614 CI (0,3-1,21)
Lokalisierung	81	135	60				
Proktitis (E1)	13	8	6	1,85E-02	0,331	0,369	4,27E-02
				3,02 CI (1,1-8,84)	1,71 CI (0,56-5,88)	0,569 CI (0,16-2,09)	2,46 CI (1-5,98)
Linksseitenkolitis (E2)	28	53	20	0,562	1,000	0,522	0,683
				0,818 CI (0,44-1,5)	1,06 CI (0,49-2,28)	1,29 CI (0,65-2,6)	0,883 CI (0,49-1,57)
Pankolitis (E3)	40	74	34	0,483	0,401	0,876	0,427
				0,805 CI (0,45-1,45)	0,748 CI (0,36-1,54)	0,928 CI (0,48-1,79)	0,787 CI (0,45-1,37)
Operationen	6/74	12/122	6/50	0,802	0,543	0,784	0,646
				0,81 CI (0,24-2,46)	0,649 CI (0,16-2,6)	0,801 CI (0,26-2,77)	0,756 CI (0,23-2,1)
Abszesse	4/89	9/151	1/58	0,772	0,648	0,290	1,000
				0,743 CI (0,16-2,76)	2,67 CI (0,26-134)	3,6 CI (0,48-161)	0,937 CI (0,21-3,36)
extraintestinale Manifestation	13/52	35/87	15/43	0,097	0,367	0,573	0,120
				0,498 CI (0,21-1,12)	0,625 CI (0,23-1,66)	1,25 CI (0,55-2,91)	0,535 CI (0,24-1,15)
Familienanamnese	11/72	18/122	6/43	1,000	1,000	1,000	0,845
				1,04 CI (0,42-2,51)	1,11 CI (0,34-3,98)	1,07 CI (0,37-3,54)	1,06 CI (0,44-2,42)
Rauchverhalten	65	119	40				
Nichtraucher	48	73	24	0,105	0,194	1,000	0,090
				1,77 CI (0,88-3,7)	1,87 CI (0,74-4,73)	1,06 CI (0,47-2,33)	1,8 CI (0,92-3,65)
Raucher	10	18	6	1,000	1,000	1,000	1,000
				1,02 CI (0,39-2,52)	1,03 CI (0,31-3,78)	1,01 CI (0,35-3,37)	1,02 CI (0,41-2,4)
Ex-Raucher	7	28	10	4,83E-02	0,063	0,833	2,77E-02
				0,394 CI (0,14-1)	0,366 CI (0,11-1,19)	0,924 CI (0,38-2,39)	0,386 CI (0,14-0,94)
Immunsuppressiva	71/96	125/159	52/69	0,444	0,858	0,606	0,476
				0,773 CI (0,41-1,47)	0,929 CI (0,42-2)	1,2 CI (0,58-2,44)	0,819 CI (0,46-1,49)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,901	0,415	0,316	0,758
Mittelwert ± s	37,5±14,4	36,9±12,5	42,8±17,3				
Bereich	19-64	20-65	21-69				
Median	34,0	35,0	43,5				
Gabe nach Diagnose				0,564	0,297	0,472	0,406
Mittelwert ± s	7,8±8,8	6,2±6,1	4,3±7,7				
Bereich	0-25	0-26	0-28				
Median	4,0	5,0	2,5				

Tabelle 8.2-23: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs3828309 auf Chromosom 2

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs4613763 auf Chromosom 5

rs4613763: Colitis ulcerosa							
rs4613763	1. TT n=300	2. CT n=101	3. CC n=13	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa							
Alter bei Erstdiagnose	233	77	11				
≤ 16 Jahre (A1)	18	2	2	0,178 3,13 CI (0,72-28,5)	0,225 0,379 CI (0,07-3,86)	0,075 0,125 CI (0,0081-1,92)	0,458 1,76 CI (0,56-7,34)
17 – 40 Jahre (A2)	171	52	9	0,380 1,32 CI (0,72-2,39)	0,733 0,614 CI (0,063-3,08)	0,492 0,466 CI (0,046-2,5)	0,486 1,22 CI (0,68-2,15)
> 40 Jahre (A3)	44	23	0	0,055 0,548 CI (0,29-1,04)	0,222 Inf CI (0,56-Inf)	0,060 Inf CI (0,96-Inf)	0,167 0,659 CI (0,36-1,24)
Lokalisierung	198	70	11				
Proktitis (E1)	19	6	1	1,000 1,13 CI (0,41-3,62)	1,000 1,06 CI (0,14-48,5)	1,000 0,938 CI (0,10-47,4)	1,000 1,12 CI (0,43-3,3)
Linksseitenkolitis (E2)	70	29	3	0,389 0,774 CI (0,43-1,41)	0,751 1,46 CI (0,34-8,79)	0,513 1,87 CI (0,4-11,9)	0,584 0,838 CI (0,48-1,48)
Pankolitis (E3)	109	35	7	0,488 1,22 CI (0,68-2,19)	0,758 0,701 CI (0,15-2,86)	0,522 0,575 CI (0,11-2,51)	0,692 1,14 CI (0,65-1,97)
Operationen	13/185	10/58	0/7	3,61E-02 0,365 CI (0,14-0,991)	1,000 Inf CI (0,097-Inf)	0,584 Inf CI (0,25-Inf)	0,077 0,417 CI (0,16-1,13)
Abszesse	9/218	4/75	1/9	0,746 0,765 CI (0,21-3,51)	0,338 0,347 CI (0,038-17)	0,441 0,456 CI (0,04-24,9)	0,544 0,681 CI (0,2-2,67)
extraintestinale Manifestation	49/133	13/45	1/6	0,370 1,43 CI (0,66-3,27)	0,419 2,9 CI (0,31-141)	1,000 2,01 CI (0,2-103)	0,298 1,54 CI (0,73-3,4)
Familienanamnese	26/178	9/56	1/8	0,831 0,894 CI (0,37-2,32)	1,000 1,2 CI (0,14-56)	1,000 1,33 CI (0,14-67)	0,839 0,924 CI (0,4-2,29)
Rauchverhalten	166	53	8				
Nichtraucher	113	27	8	3,22E-02 2,05 CI (1-4,04)	0,108 0 CI (0-1,31)	1,63E-02 0 CI (0-0,692)	0,158 1,58 CI (0,82-3,02)
Raucher	23	12	0	0,136 0,551 CI (0,24-1,32)	0,599 Inf CI (0,26-Inf)	0,337 Inf CI (0,42-Inf)	0,303 0,658 CI (0,29-1,57)
Ex-Raucher	30	14	0	0,237 0,616 CI (0,28-1,39)	0,354 Inf CI (0,35-Inf)	0,180 Inf CI (0,53-Inf)	0,450 0,742 CI (0,35-1,65)
Immunsuppressiva	188/238	56/81	8/10	0,094 1,68 CI (0,91-3,05)	1,000 0,94 CI (0,094-4,92)	0,717 0,563 CI (0,054-3,11)	0,110 1,58 CI (0,88-2,83)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,159	0,159	0,000	0,000
Mittelwert ± s	36,5±13,1	44,6±16,8					
Bereich	19-65	21-69					
Median	34,0	48,0					
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,657	0,657	0,000	0,000
Mittelwert ± s	6,4±7,0	5,2±8,4					
Bereich	0-26	0-28					
Median	4,0	2,0					

Tabelle 8.2-24: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs4613763 auf Chromosom 5

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs11747270 auf Chromosom 5

rs11747270: Colitis ulcerosa							
rs11747270	1. AA n=332	2. GA n=53	3. GG n=13	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	259 21	38 2	12 1	0,750 1,59 CI (0,36-14,5)	1,000 0,971 CI (0,13-43,7)	1,000 0,618 CI (0,029-39,3)	0,778 1,38 CI (0,39-7,52)
17 – 40 Jahre (A2)	179	32	9	0,058 0,421 CI (0,14-1,07)	1,000 0,747 CI (0,13-3,1)	0,668 1,76 CI (0,24-10,4)	0,087 0,492 CI (0,2-1,09)
> 40 Jahre (A3)	59	4	2	0,093 2,5 CI (0,84-10,1)	1,000 1,47 CI (0,3-14,2)	0,621 0,595 CI (0,072-7,49)	0,092 2,16 CI (0,86-6,51)
Lokalisierung	230	29	10				
Proktitis (E1)	21	4	1	0,499 0,629 CI (0,19-2,72)	1,000 0,905 CI (0,12-41,5)	1,000 1,43 CI (0,12-78,7)	0,555 0,684 CI (0,23-2,48)
Linksseitenkolitis (E2)	83	9	4	0,683 1,25 CI (0,52-3,28)	1,000 0,848 CI (0,19-4,2)	0,704 0,682 CI (0,12-4,13)	0,857 1,13 CI (0,53-2,53)
Pankolitis (E3)	126	16	5	1,000 0,984 CI (0,41-2,3)	1,000 1,21 CI (0,27-5,41)	1,000 1,22 CI (0,23-6,65)	1,000 1,04 CI (0,49-2,17)
Operationen	20/202	2/26	0/9	1,000 1,32 CI (0,29-12,3)	1,000 Inf CI (0,2-Inf)	1,000 Inf CI (0,063-Inf)	0,751 1,81 CI (0,41-16,7)
Abszesse	12/243	2/35	0/12	0,692 0,858 CI (0,18-8,23)	1,000 Inf CI (0,13-Inf)	1,000 Inf CI (0,063-Inf)	1,000 1,17 CI (0,25-11,1)
extraintestinale Manifestation	46/151	7/16	5/6	0,275 0,565 CI (0,18-1,9)	1,41E-02 0,089 CI (0,002-0,827)	0,162 0,169 CI (0,003-2,03)	3,12E-02 0,367 CI (0,13-1)
Familienanamnese	30/193	5/31	0/9	1,000 0,957 CI (0,33-3,45)	0,361 Inf CI (0,34-Inf)	0,570 Inf CI (0,26-Inf)	0,809 1,29 CI (0,45-4,55)
Rauchverhalten	181	27	9				
Nichtraucher	118	13	8	0,093 2,01 CI (0,82-4,96)	0,277 0,235 CI (0,005-1,82)	0,051 0,122 CI (0,003-1,13)	0,451 1,34 CI (0,6-2,94)
Raucher	27	7	0	0,165 0,503 CI (0,18-1,55)	0,363 Inf CI (0,32-Inf)	0,156 Inf CI (0,51-Inf)	0,461 0,727 CI (0,27-2,17)
Ex-Raucher	36	7	1	0,453 0,711 CI (0,26-2,15)	1,000 1,98 CI (0,25-90,5)	0,648 2,73 CI (0,27-142)	0,821 0,87 CI (0,35-2,4)
Immunsuppressiva	205/268	28/36	9/12	1,000 0,93 CI (0,35-2,23)	1,000 1,08 CI (0,18-4,52)	1,000 1,16 CI (0,16-6,35)	1,000 0,967 CI (0,42-2,08)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,798	0,798	0,000	0,000
Mittelwert ± s	38,3±14,3	40,8±17,3	0,0±0,0				
Bereich	19-69	22-63					
Median	34,5	39,0	0,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,452	0,452	0,000	0,000
Mittelwert ± s	5,9±7,2	10,0±9,5	0,0±0,0				
Bereich	0-28	1-22					
Median	3,0	8,5	0,0				

Tabelle 8.2-25: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs11747270 auf Chromosom 5

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs7746082 auf Chromosom 6

rs7746082: Colitis ulcerosa							
rs7746082	1. GG	2. CG	3. CC	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa	n=192	n=147	n=44				
Alter bei Erstdiagnose	150	116	33				
≤ 16 Jahre (A1)	12	9	3	1,000	0,736	0,728	1,000
				1,03 CI (0,38-2,89)	0,87 CI (0,22-5,1)	0,842 CI (0,19-5,14)	0,993 CI (0,39-2,51)
17 – 40 Jahre (A2)	104	83	27	0,787	0,201	0,270	0,442
				0,899 CI (0,51-1,58)	0,504 CI (0,16-1,36)	0,561 CI (0,17-1,56)	0,802 CI (0,47-1,37)
> 40 Jahre (A3)	34	24	3	0,765	0,095	0,199	0,390
				1,12 CI (0,6-2,13)	2,92 CI (0,83-15,8)	2,59 CI (0,71-14,4)	1,32 CI (0,72-2,43)
Lokalisierung	131	101	28				
Proktitis (E1)	13	10	1	1,000	0,467	0,454	0,831
				1 CI (0,39-2,68)	2,96 CI (0,41-131)	2,95 CI (0,39-133)	1,18 CI (0,47-3,04)
Linksseitenkolitis (E2)	49	36	12	0,891	0,670	0,513	1,000
				1,08 CI (0,61-1,92)	0,798 CI (0,32-2,01)	0,74 CI (0,29-1,92)	1,01 CI (0,59-1,72)
Pankolitis (E3)	69	55	15	0,792	1,000	1,000	0,805
				0,931 CI (0,53-1,62)	0,965 CI (0,39-2,37)	1,04 CI (0,41-2,61)	0,938 CI (0,56-1,57)
Operationen	14/117	6/88	2/26	0,244	0,737	1,000	0,263
				1,85 CI (0,63-6,15)	1,63 CI (0,34-15,7)	0,879 CI (0,14-9,46)	1,8 CI (0,67-5,16)
Abszesse	7/139	4/110	3/32	0,759	0,399	0,190	1,000
				1,4 CI (0,35-6,72)	0,515 CI (0,11-3,27)	0,368 CI (0,059-2,65)	1,02 CI (0,3-3,52)
extraintestinale	25/83	23/65	8/21	0,596	0,600	1,000	0,420
Manifestation				0,788 CI (0,37-1,67)	0,703 CI (0,23-2,22)	0,891 CI (0,29-2,87)	0,766 CI (0,38-1,53)
Familienanamnese	14/110	14/89	6/26	0,547	0,217	0,388	0,357
				0,782 CI (0,32-1,89)	0,489 CI (0,15-1,75)	0,625 CI (0,19-2,24)	0,694 CI (0,3-1,54)
Rauchverhalten	104	86	26				
Nichtraucher	69	52	20	0,450	0,353	0,163	0,776
				1,29 CI (0,68-2,43)	0,594 CI (0,18-1,71)	0,462 CI (0,14-1,35)	1,09 CI (0,6-2)
Raucher	10	18	4	3,89E-02	0,478	0,779	0,054
				0,404 CI (0,16-0,99)	0,588 CI (0,15-2,81)	1,45 CI (0,41-6,52)	0,437 CI (0,17-1,03)
Ex-Raucher	25	16	2	0,382	0,102	0,235	0,173
				1,38 CI (0,65-3,01)	3,77 CI (0,83-35,2)	2,72 CI (0,57-26,1)	1,65 CI (0,8-3,46)
Immunsuppressiva	114/154	95/118	29/34	0,247	0,189	0,623	0,131
				0,691 CI (0,37-1,28)	0,493 CI (0,14-1,41)	0,714 CI (0,19-2,16)	0,644 CI (0,36-1,15)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,339	0,966	0,573	0,408
Mittelwert ± s	36,7±15,2	41,1±14,3	37,0±13,6				
Bereich	20-65	19-69	25-59				
Median	32,0	40,0	30,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,832	0,404	0,372	0,688
Mittelwert ± s	5,8±7,0	5,4±5,5	11,6±13,7				
Bereich	0-26	0-22	0-28				
Median	2,0	4,0	4,0				

Tabelle 8.2-26: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs7746082 auf Chromosom 6

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs1456893 auf Chromosom 7

rs1456893: Colitis ulcerosa							
rs1456893	1. AA n=230	2. AG n=155	3. GG n=25	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	183 15	115 7	19 1	0,650 1,38 CI (0,51-4,13)	1,000 1,6 CI (0,22-71,3)	1,000 1,17 CI (0,14-55,5)	0,516 1,4 CI (0,54-3,95)
17 – 40 Jahre (A2)	131	84	15	0,894 0,93 CI (0,53-1,61)	0,599 0,673 CI (0,16-2,25)	0,780 0,724 CI (0,16-2,51)	0,703 0,891 CI (0,52-1,51)
> 40 Jahre (A3)	37	24	3	0,884 0,961 CI (0,52-1,8)	0,771 1,35 CI (0,36-7,6)	0,764 1,4 CI (0,36-8,12)	1,000 1 CI (0,56-1,83)
Lokalisierung	163	96	17				
Proktitis (E1)	15	10	2	0,828 0,872 CI (0,35-2,27)	0,665 0,761 CI (0,15-7,5)	1,000 0,873 CI (0,16-8,98)	0,687 0,854 CI (0,36-2,09)
Linksseitenkolitis (E2)	60	33	7	0,789 1,11 CI (0,64-1,96)	0,794 0,833 CI (0,27-2,72)	0,593 0,75 CI (0,23-2,55)	0,899 1,06 CI (0,63-1,81)
Pankolitis (E3)	88	53	8	0,898 0,952 CI (0,56-1,63)	0,618 1,32 CI (0,43-4,14)	0,603 1,38 CI (0,43-4,51)	1,000 1 CI (0,6-1,66)
Operationen	11/142	11/90	0/13	0,261 0,604 CI (0,23-1,62)	0,601 Inf CI (0,22-Inf)	0,351 Inf CI (0,36-Inf)	0,499 0,703 CI (0,26-1,87)
Abszesse	7/177	4/107	3/14	1,000 1,06 CI (0,26-5,06)	2,79E-02 0,154 CI (0,03-1,05)	3,31E-02 0,147 CI (0,02-1,13)	0,579 0,672 CI (0,2-2,31)
extraintestinale Manifestation	42/104	16/65	3/11	4,55E-02 2,07 CI (1-4,43)	0,524 1,8 CI (0,4-11,1)	1,000 0,872 CI (0,18-5,71)	3,83E-02 2,02 CI (1-4,14)
Familienanamnese	20/134	13/89	2/16	1,000 1,03 CI (0,45-2,39)	1,000 1,23 CI (0,25-11,9)	1,000 1,2 CI (0,23-12,1)	1,000 1,05 CI (0,48-2,34)
Rauchverhalten	129	80	17				
Nichtraucher	88	47	13	0,182 1,5 CI (0,81-2,8)	0,586 0,662 CI (0,15-2,32)	0,271 0,442 CI (0,096-1,6)	0,327 1,32 CI (0,73-2,39)
Raucher	17	16	1	0,241 0,609 CI (0,27-1,38)	0,695 2,42 CI (0,33-108)	0,291 3,96 CI (0,53-178)	0,453 0,715 CI (0,32-1,59)
Ex-Raucher	24	17	3	0,721 0,848 CI (0,4-1,82)	1,000 1,07 CI (0,27-6,24)	1,000 1,26 CI (0,3-7,59)	0,736 0,881 CI (0,43-1,81)
Immunsuppressiva	142/189	90/117	17/19	0,784 0,907 CI (0,5-1,61)	0,255 0,357 CI (0,04-1,59)	0,364 0,394 CI (0,04-1,84)	0,508 0,819 CI (0,46-1,43)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				3,80E-02	0,901	0,365	0,129
Mittelwert ± s	41,3±13,5	32,8±12,3	42,6±20,8				
Bereich	20-69	19-65	21-65				
Median	41,0	30,0	40,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,853	0,623	0,571	0,954
Mittelwert ± s	6,2±6,8	5,7±8,1	8,2±8,3				
Bereich	0-28	0-26	2-22				
Median	4,0	3,0	6,0				

Tabelle 8.2-27: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs1456893 auf Chromosom 7

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs1551398 auf Chromosom 8

rs1551398: Colitis ulcerosa							
rs1551398	1. TT	2. TC	3. CC	1. vs. 2. p-Wert	1. vs. 3. p-Wert	2. vs. 3. p-Wert	1. vs. (2.+3.) p-Wert
Colitis ulcerosa	n=163	n=184	n=64	OR	OR	OR	OR
Alter bei Erstdiagnose	124	143	52				
≤ 16 Jahre (A1)	9	11	3	1,000	1,000	0,764	1,000
				0,939 CI (0,33-2,59)	1,28 CI (0,3-7,64)	1,36 CI (0,34-7,9)	1,01 CI (0,37-2,6)
17 – 40 Jahre (A2)	88	103	39	0,892	0,713	0,720	0,798
				0,95 CI (0,54-1,68)	0,816 CI (0,36-1,79)	0,859 CI (0,38-1,86)	0,913 CI (0,54-1,56)
> 40 Jahre (A3)	27	29	10	0,766	0,840	1,000	0,777
				1,09 CI (0,58-2,06)	1,17 CI (0,49-2,96)	1,07 CI (0,46-2,68)	1,11 CI (0,61-2)
Lokalisierung	107	125	46				
Proktitis (E1)	10	14	3	0,672	0,756	0,565	1,000
				0,818 CI (0,31-2,08)	1,47 CI (0,36-8,75)	1,8 CI (0,47-10,3)	0,934 CI (0,37-2,26)
Linksseitenkolitis (E2)	36	53	14	0,179	0,851	0,163	0,374
				0,69 CI (0,39-1,22)	1,16 CI (0,52-2,66)	1,68 CI (0,78-3,76)	0,788 CI (0,46-1,34)
Pankolitis (E3)	61	58	29	0,116	0,591	0,060	0,326
				1,53 CI (0,88-2,66)	0,779 CI (0,36-1,67)	0,509 CI (0,24-1,07)	1,28 CI (0,77-2,15)
Operationen	12/105	9/104	2/38	0,646	0,354	0,727	0,378
				1,36 CI (0,5-3,84)	2,31 CI (0,48-22,3)	1,7 CI (0,33-16,9)	1,53 CI (0,59-4,02)
Abszesse	6/121	7/131	1/48	1,000	0,674	0,684	1,000
				0,925 CI (0,25-3,32)	2,44 CI (0,28-115)	2,64 CI (0,33-122)	1,11 CI (0,31-3,77)
extraintestinale	24/72	28/79	10/31	0,864	1,000	0,826	1,000
Manifestation				0,911 CI (0,44-1,88)	1,05 CI (0,4-2,91)	1,15 CI (0,44-3,14)	0,948 CI (0,48-1,85)
Familienanamnese	13/103	17/95	6/42	0,327	0,790	0,805	0,466
				0,664 CI (0,28-1,56)	0,868 CI (0,28-3,01)	1,31 CI (0,44-4,39)	0,717 CI (0,31-1,57)
Rauchverhalten	89	91	44				
Nichtraucher	60	61	26	1,000	0,441	0,444	0,669
				1,02 CI (0,52-1,99)	1,43 CI (0,63-3,21)	1,4 CI (0,62-3,15)	1,14 CI (0,63-2,1)
Raucher	15	12	6	0,536	0,802	1,000	0,564
				1,33 CI (0,54-3,34)	1,28 CI (0,43-4,37)	0,962 CI (0,31-3,37)	1,32 CI (0,58-2,96)
Ex-Raucher	14	18	12	0,560	0,162	0,379	0,303
				0,758 CI (0,32-1,75)	0,501 CI (0,19-1,33)	0,66 CI (0,26-1,69)	0,655 CI (0,3-1,38)
Immunsuppressiva	103/131	106/142	42/54	0,476	1,000	0,713	0,593
				1,25 CI (0,69-2,29)	1,05 CI (0,44-2,38)	0,842 CI (0,36-1,85)	1,19 CI (0,68-2,11)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,941	0,711	0,675	0,914
Mittelwert ± s	38,9±12,8	39,3±15,8	37,0±13,7				
Bereich	20-65	21-69	20-65				
Median	40,0	34,0	34,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,914	0,447	0,394	0,743
Mittelwert ± s	5,8±6,8	5,5±6,8	8,3±9,2				
Bereich	0-28	0-22	1-26				
Median	5,0	2,0	4,0				

Tabelle 8.2-28: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs1551398 auf Chromosom 8

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs4986790 auf Chromosom 9

rs4986790: Colitis ulcerosa							
rs4986790	1. AA n=355	2. AG n=54	3. GG n=2	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa	276	40	2				
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	23	0	0	0,094 Inf CI (0,86-Inf)	1,000 Inf CI (0,017-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,054 Inf CI (0,91-Inf)
17 – 40 Jahre (A2)	197	31	2	0,458 0,725 CI (0,29-1,65)	1,000 0 CI (0-13,4)	1,000 0 CI (0-20,1)	0,362 0,681 CI (0,27-1,54)
> 40 Jahre (A3)	56	9	0	0,834 0,877 CI (0,38-2,22)	1,000 Inf CI (0,047-Inf)	1,000 Inf CI (0,05-Inf)	0,839 0,934 CI (0,41-2,35)
Lokalisierung	238	37	2				
Proktitis (E1)	24	3	0	1,000 1,27 CI (0,36-6,94)	1,000 Inf CI (0,021-Inf)	1,000 Inf CI (0,013-Inf)	0,778 1,34 CI (0,38-7,33)
Linksseitenkolitis (E2)	82	17	1	0,199 0,62 CI (0,29-1,33)	1,000 0,527 CI (0,0067-41,8)	1,000 0,854 CI (0,01-70,6)	0,207 0,614 CI (0,29-1,3)
Pankolitis (E3)	132	17	1	0,293 1,46 CI (0,69-3,14)	1,000 1,24 CI (0,016-98,4)	1,000 0,854 CI (0,01-70,6)	0,302 1,45 CI (0,7-3,05)
Operationen	21/212	2/33	0/1	0,749 1,7 CI (0,38-15,7)	1,000 Inf CI (0,0028-Inf)	1,000 Inf CI (0,0016-Inf)	0,750 1,76 CI (0,4-16,2)
Abszesse	10/259	3/38	1/2	0,223 0,47 CI (0,11-2,78)	0,083 0,042 CI (0,0-3,47)	0,192 0,0976 CI (0,00-8,96)	0,101 0,363 CI (0,098-1,67)
extraintestinale Manifestation	49/156	12/24	1/1	0,103 0,46 CI (0,17-1,21)	0,318 0 CI (0-18,2)	1,000 0 CI (0-42,3)	0,067 0,425 CI (0,16-1,09)
Familienanamnese	30/206	4/32	1/2	1,000 1,19 CI (0,38-5,01)	0,276 0,173 CI (0,0022-13,8)	0,276 0,157 CI (0,0018-14)	1,000 0,989 CI (0,34-3,53)
Rauchverhalten	193	32	2				
Nichtraucher	125	21	1	1,000 0,963 CI (0,39-2,24)	1,000 1,83 CI (0,023-145)	1,000 1,87 CI (0,022-157)	1,000 1 CI (0,42-2,27)
Raucher	29	6	0	0,600 0,767 CI (0,28-2,48)	1,000 Inf CI (0,032-Inf)	1,000 Inf CI (0,038-Inf)	0,796 0,826 CI (0,3-2,66)
Ex-Raucher	39	5	1	0,638 1,37 CI (0,48-4,84)	0,369 0,256 CI (0,003-20,4)	0,326 0,199 CI (0,002-17,4)	0,820 1,18 CI (0,44-3,73)
Immunsuppressiva	220/282	28/42	2/2	0,119 1,77 CI (0,81-3,73)	1,000 0 CI (0-19,1)	1,000 0 CI (0-11,5)	0,179 1,65 CI (0,76-3,45)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,810	0,810	0,000	0,000
Mittelwert ± s	38,3±13,8	40,6±19,8					
Bereich	19-65	21-69					
Median	36,5	30,0					
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,999	0,999	0,000	0,000
Mittelwert ± s	6,2±7,3	6,2±8,4					
Bereich	0-28	0-21					
Median	3,5	4,0					

Tabelle 8.2-29: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs4986790 auf Chromosom 9

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs17582416 auf Chromosom 10

rs17582416: Colitis ulcerosa							
rs17582416	1. TT n=174	2. GT n=174	3. GG n=63	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	137 9	134 7	46 8	0,798 1,27 CI (0,41-4,16)	3,96E-02 0,336 CI (0,11-1,08)	2,51E-02 0,264 CI (0,076-0,894)	0,670 0,774 CI (0,29-1,96)
17 – 40 Jahre (A2)	100	96	33	0,892 1,07 CI (0,61-1,89)	0,851 1,06 CI (0,46-2,35)	1,000 0,995 CI (0,43-2,2)	0,802 1,07 CI (0,63-1,82)
> 40 Jahre (A3)	28	31	5	0,659 0,854 CI (0,46-1,58)	0,185 2,1 CI (0,73-7,43)	0,088 2,46 CI (0,86-8,66)	1,000 1,03 CI (0,57-1,85)
Lokalisierung	124	114	39				
Proktitis (E1)	12	9	6	0,655 1,25 CI (0,46-3,5)	0,380 0,591 CI (0,19-2,07)	0,212 0,474 CI (0,14-1,74)	1,000 0,986 CI (0,4-2,36)
Linksseitenkolitis (E2)	42	46	13	0,347 0,758 CI (0,43-1,33)	1,000 1,02 CI (0,45-2,41)	0,568 1,35 CI (0,6-3,18)	0,453 0,817 CI (0,48-1,38)
Pankolitis (E3)	70	59	20	0,516 1,21 CI (0,7-2,08)	0,585 1,23 CI (0,56-2,7)	1,000 1,02 CI (0,46-2,25)	0,468 1,21 CI (0,73-2,01)
Operationen	11/100	10/108	1/37	0,819 1,21 CI (0,44-3,35)	0,180 4,41 CI (0,6-197)	0,290 3,65 CI (0,49-164)	0,372 1,5 CI (0,56-4,01)
Abszesse	8/130	4/126	2/42	0,377 1,99 CI (0,52-9,29)	1,000 1,31 CI (0,25-13,2)	0,640 0,658 CI (0,09-7,53)	0,409 1,77 CI (0,52-6,35)
extraintestinale Manifestation	21/70	28/82	12/29	0,606 0,828 CI (0,39-1,73)	0,350 0,61 CI (0,23-1,66)	0,507 0,737 CI (0,28-1,94)	0,424 0,762 CI (0,38-1,51)
Familienanamnese	16/100	19/104	0/34	0,713 0,853 CI (0,38-1,88)	1,16E-02 Inf CI (1,4-Inf)	3,80E-03 Inf CI (1,7-Inf)	0,712 1,19 CI (0,54-2,61)
Rauchverhalten	95	96	34				
Nichtraucher	58	64	25	0,454 0,785 CI (0,42-1,48)	0,217 0,567 CI (0,21-1,43)	0,524 0,722 CI (0,26-1,83)	0,260 0,723 CI (0,4-1,31)
Raucher	17	13	4	0,433 1,39 CI (0,59-3,33)	0,589 1,63 CI (0,48-7,2)	1,000 1,17 CI (0,33-5,33)	0,350 1,45 CI (0,65-3,22)
Ex-Raucher	20	19	5	0,859 1,08 CI (0,5-2,33)	0,613 1,54 CI (0,5-5,75)	0,613 1,43 CI (0,46-5,35)	0,734 1,18 CI (0,57-2,41)
Immunsuppressiva	104/140	112/137	33/48	0,149 0,646 CI (0,35-1,19)	0,458 1,31 CI (0,59-2,83)	0,069 2,03 CI (0,89-4,55)	0,428 0,798 CI (0,46-1,38)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,168	0,933	0,237	0,251
Mittelwert ± s	35,3±14,9	41,7±14,1	34,8±11,3				
Bereich	20-69	21-65	19-48				
Median	30,0	38,0	36,0				
Gabe nach Diagnose				4,30E-02	0,221	0,796	2,44E-02
Mittelwert ± s	3,4±5,2	7,6±7,9	8,7±8,9				
Bereich	0-22	0-28	2-25				
Median	1,5	6,0	4,5				

Tabelle 8.2-30: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs17582416 auf Chromosom 10

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs11175593 auf Chromosom 12

rs11175593: Colitis ulcerosa							
rs11175593	1. CC n=386	2. CT n=25	3. TT n=2	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa							
Alter bei Erstdiagnose	299	20	1				
≤ 16 Jahre (A1)	22	1	0	1,000	1,000	1,000	1,000
				1,51 CI (0,22-65,5)	Inf CI (0,002-Inf)	Inf CI (0,0013-Inf)	1,59 CI (0,23-68,8)
17 – 40 Jahre (A2)	218	12	1	0,209	1,000	1,000	0,315
				1,79 CI (0,61-4,97)	0 CI (0-105)	0 CI (0-63,3)	1,65 CI (0,57-4,49)
> 40 Jahre (A3)	59	7	0	0,148	1,000	1,000	0,161
				0,458 CI (0,16-1,42)	Inf CI (0,0063-Inf)	Inf CI (0,013-Inf)	0,493 CI (0,18-1,51)
Lokalisierung	260	18	1				
Proktitis (E1)	26	1	0	1,000	1,000	1,000	1,000
				1,89 CI (0,27-81,9)	Inf CI (0,003-Inf)	Inf CI (0,001-Inf)	2 CI (0,29-86,5)
Linksseitenkolitis (E2)	96	6	1	1,000	0,372	0,368	1,000
				1,17 CI (0,39-3,93)	0 CI (0-23,1)	0 CI (0-22,8)	1 CI (0,35-3,12)
Pankolitis (E3)	138	11	0	0,627	0,471	0,421	0,813
				0,721 CI (0,23-2,11)	Inf CI (0,029-Inf)	Inf CI (0,035-Inf)	0,823 CI (0,28-2,33)
Operationen	20/232	3/16	0/0	0,175	1,000	1,000	0,175
				0,411 CI (0,1-2,43)	0 CI (0-Inf)	0 CI (0-Inf)	0,411 CI (0,1-2,43)
Abszesse	13/282	1/18	0/1	0,588	1,000	1,000	0,607
				0,822 CI (0,11-36,9)	Inf CI (0,001-Inf)	Inf CI (0,001-Inf)	0,87 CI (0,12-39)
extraintestinale Manifestation	56/173	6/10	0/0	0,091	1,000	1,000	0,091
				0,321 CI (0,06-1,42)	0 CI (0-Inf)	0 CI (0-Inf)	0,321 CI (0,06-1,42)
Familienanamnese	35/228	1/12	0/1	1,000	1,000	1,000	0,698
				1,99 CI (0,27-88,3)	Inf CI (0,005-Inf)	Inf CI (0,002-Inf)	2,17 CI (0,3-95,6)
Rauchverhalten	214	10	1				
Nichtraucher	138	8	1	0,500	1,000	1,000	0,337
				0,455 CI (0,046-2,36)	0 CI (0-71,3)	0 CI (0-175)	0,405 CI (0,042-2,03)
Raucher	34	0	0	0,366	1,000	1,000	0,379
				Inf CI (0,4-Inf)	Inf CI (0,0048-Inf)	0 CI (0-Inf)	Inf CI (0,45-Inf)
Ex-Raucher	42	2	0	1,000	1,000	1,000	1,000
				0,977 CI (0,19-9,78)	Inf CI (0,006-Inf)	Inf CI (0,006-Inf)	1,1 CI (0,22-10,8)
Immunsuppressiva	234/308	16/19	1/1	0,580	1,000	1,000	0,429
				0,594 CI (0,11-2,16)	0 CI (0-124)	0 CI (0-220)	0,559 CI (0,1-2,01)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,589	0,589	0,000	0,000
Mittelwert ± s	38,1±13,5	46,7±23,1					
Bereich	20-69	20-61					
Median	34,5	59,0					
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,419	0,419	0,000	0,000
Mittelwert ± s	5,7±6,7	13,7±13,6					
Bereich	0-26	1-28					
Median	4,0	12,0					

Tabelle 8.2-31: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs11175593 auf Chromosom 12

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs916977 auf Chromosom 15

rs916977: Colitis ulcerosa							
rs916977	1. GG n=275	2. GA n=122	3. AA n=16	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa							
Alter bei Erstdiagnose	217	90	13				
≤ 16 Jahre (A1)	16	6	2	1,000	0,270	0,265	1,000
				1,11 CI (0,4-3,6)	0,44 CI (0,084-4,42)	0,398 CI (0,06-4,5)	0,945 CI (0,37-2,65)
17 – 40 Jahre (A2)	159	63	8	0,577	0,351	0,536	0,427
				1,17 CI (0,65-2,08)	1,71 CI (0,42-6,21)	1,45 CI (0,34-5,59)	1,23 CI (0,71-2,12)
> 40 Jahre (A3)	42	21	3	0,441	0,722	1,000	0,460
				0,789 CI (0,42-1,51)	0,801 CI (0,19-4,72)	1,01 CI (0,23-6,26)	0,791 CI (0,43-1,46)
Lokalisierung	186	83	10				
Proktitis (E1)	14	11	2	0,172	0,191	0,627	0,091
				0,534 CI (0,21-1,37)	0,328 CI (0,06-3,46)	0,615 CI (0,1-6,68)	0,502 CI (0,21-1,22)
Linksseitenkolitis (E2)	74	25	3	0,135	0,743	1,000	0,147
				1,53 CI (0,85-2,79)	1,54 CI (0,34-9,51)	1,01 CI (0,21-6,51)	1,53 CI (0,88-2,72)
Pankolitis (E3)	98	47	5	0,597	1,000	0,745	0,703
				0,854 CI (0,49-1,48)	1,11 CI (0,25-5,01)	1,3 CI (0,28-6,13)	0,878 CI (0,52-1,49)
Operationen	16/156	7/82	0/10	0,819	0,600	1,000	0,651
				1,22 CI (0,45-3,68)	Inf CI (0,23-Inf)	Inf CI (0,16-Inf)	1,39 CI (0,51-4,15)
Abszesse	5/197	8/91	1/13	2,87E-02	0,322	1,000	2,20E-02
				0,272 CI (0,07-0,97)	0,315 CI (0,03-16)	1,16 CI (0,13-55,5)	0,276 CI (0,07-0,95)
extraintestinale Manifestation	41/117	19/62	2/4	0,619	0,615	0,587	0,746
				1,22 CI (0,6-2,52)	0,542 CI (0,04-7,74)	0,448 CI (0,03-6,6)	1,16 CI (0,58-2,33)
Familienanamnese	24/158	11/69	1/13	1,000	0,695	0,680	1,000
				0,945 CI (0,41-2,28)	2,14 CI (0,29-95,6)	2,26 CI (0,28-106)	1,04 CI (0,47-2,44)
Rauchverhalten	153	63	10				
Nichtraucher	94	45	8	0,211	0,323	0,717	0,104
				0,639 CI (0,32-1,25)	0,4 CI (0,04-2,1)	0,629 CI (0,06-3,6)	0,603 CI (0,31-1,15)
Raucher	26	8	1	0,539	1,000	1,000	0,435
				1,41 CI (0,57-3,82)	1,84 CI (0,24-83,8)	1,3 CI (0,14-64,4)	1,45 CI (0,61-3,74)
Ex-Raucher	33	10	1	0,453	0,689	1,000	0,285
				1,46 CI (0,64-3,56)	2,46 CI (0,32-112)	1,69 CI (0,19-81,7)	1,55 CI (0,7-3,63)
Immunsuppressiva	171/217	72/98	9/13	0,312	0,487	0,746	0,269
				1,34 CI (0,74-2,41)	1,65 CI (0,35-6,24)	1,23 CI (0,25-4,88)	1,38 CI (0,78-2,41)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,764	0,495	0,000	0,000
Mittelwert ± s	37,2±13,0	38,6±15,5	69,0				
Bereich	19-65	21-65	69-69				
Median	34,5	30,0	69,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,608	0,565	0,000	0,000
Mittelwert ± s	6,6±7,5	5,4±7,1	4,0				
Bereich	0-28	0-22	4-4				
Median	4,0	2,0	4,0				

Tabelle 8.2-32: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs916977 auf Chromosom 15

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs2066844 auf Chromosom 16

rs2066844: Colitis ulcerosa							
rs2066844	1. CC n=382	2. CT n=28	3. TT n=6	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa	293	24	4				
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	22	2	0	0,701 0,893 CI (0,2-8,34)	1,000 Inf CI (0,05-Inf)	1,000 Inf CI (0,03-Inf)	1,000 1,06 CI (0,24-9,76)
17 – 40 Jahre (A2)	211	17	4	1,000 1,06 CI (0,36-2,81)	0,578 0 CI (0-3,98)	0,545 0 CI (0-4,69)	0,828 0,858 CI (0,3-2,2)
> 40 Jahre (A3)	60	5	0	1,000 0,979 CI (0,34-3,49)	0,586 Inf CI (0,17-Inf)	1,000 Inf CI (0,13-Inf)	1,000 1,18 CI (0,42-4,15)
Lokalisierung	253	24	3				
Proktitis (E1)	24	3	0	0,715 0,735 CI (0,2-4,12)	1,000 Inf CI (0,042-Inf)	1,000 Inf CI (0,041-Inf)	0,733 0,839 CI (0,23-4,67)
Linksseitenkolitis (E2)	88	13	2	0,076 0,453 CI (0,18-1,15)	0,283 0,268 CI (0,0-5,22)	1,000 0,602 CI (0,01-13,1)	3,78E-02 0,428 CI (0,17-1,03)
Pankolitis (E3)	141	8	1	0,052 2,51 CI (0,97-7,03)	0,587 2,51 CI (0,13-149)	1,000 1 CI (0,045-66,3)	4,07E-02 2,51 CI (1-6,6)
Operationen	20/228	2/17	1/4	0,655 0,722 CI (0,15-6,96)	0,318 0,291 CI (0,02-15,9)	0,489 0,422 CI (0,02-31,4)	0,423 0,578 CI (0,15-3,33)
Abszesse	12/273	1/25	1/4	1,000 1,1 CI (0,15-49,1)	0,176 0,14 CI (0,01-7,84)	0,261 0,141 CI (0,00-13,1)	0,632 0,622 CI (0,13-6,01)
extraintestinale Manifestation	58/166	4/14	0/4	0,774 1,34 CI (0,37-6,12)	0,300 Inf CI (0,34-Inf)	0,524 Inf CI (0,17-Inf)	0,431 1,87 CI (0,55-8,18)
Familienanamnese	32/221	2/18	2/3	1,000 1,35 CI (0,29-12,7)	0,061 0,086 CI (0,00-1,7)	0,080 0,078 CI (0,00-2,07)	0,528 0,721 CI (0,22-3,13)
Rauchverhalten	206	20	1				
Nichtraucher	133	14	0	0,807 0,782 CI (0,24-2,28)	0,357 Inf CI (0,046-Inf)	0,333 Inf CI (0,051-Inf)	1,000 0,911 CI (0,3-2,54)
Raucher	33	2	0	0,747 1,71 CI (0,38-15,9)	1,000 Inf CI (0,0049-Inf)	1,000 Inf CI (0,0027-Inf)	0,750 1,81 CI (0,4-16,8)
Ex-Raucher	40	4	1	1,000 0,964 CI (0,29-4,18)	0,198 0 CI (0-9,63)	0,238 0 CI (0-12,2)	0,576 0,772 CI (0,25-2,86)
Immunsuppressiva	228/299	21/26	3/4	0,809 0,765 CI (0,22-2,19)	1,000 1,07 CI (0,02-13,6)	1,000 1,38 CI (0,02-22,2)	0,822 0,803 CI (0,26-2,12)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,734	0,232	0,438	0,819
Mittelwert ± s	38,4±14,5	43,5±16,3	30,0±5,7				
Bereich	19-69	32-55	26-34				
Median	36,5	43,5	30,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,898	0,679	0,861	0,627
Mittelwert ± s	6,0±7,4	7,0±8,5	8,5±6,4				
Bereich	0-28	1-13	4-13				
Median	3,5	7,0	8,5				

Tabelle 8.2-33: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs2066844 auf Chromosom 16

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs2066845 auf Chromosom 16

rs2066845: Colitis ulcerosa							
rs2066845	1. GG n=396	2. CG n=12	3. CC n=3	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	307 23	8 0	3 0	1,000 Inf CI (0,13-Inf)	1,000 Inf CI (0,032-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 Inf CI (0,19-Inf)
17 – 40 Jahre (A2)	221	6	1	1,000 0,857 CI (0,083- 0,671	0,195 5,11 CI (0,26-304)	0,491 4,95 CI (0,17-410)	0,513 1,47 CI (0,31-5,94)
> 40 Jahre (A3)	63	2	2	0,775 CI (0,13-8,03)	0,113 0,13 CI (0,002-2,54)	0,491 0,202 CI (0,002-5,8)	0,253 0,453 CI (0,11-2,18)
Lokalisierung	270	5	2				
Proktitis (E1)	27	0	0	1,000 Inf CI (0,097-Inf)	1,000 Inf CI (0,02-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 Inf CI (0,15-Inf)
Linksseitenkolitis (E2)	97	3	0	0,357 0,375 CI (0,031- 0,665	0,539 Inf CI (0,1-Inf)	0,429 Inf CI (0,14-Inf)	0,706 0,748 CI (0,12-5,21)
Pankolitis (E3)	146	2	2	1,76 CI (0,2-21,4)	0 CI (0-6,35)	0 CI (0-7,06)	1,000 0,883 CI (0,13-5,33)
Operationen	21/238	1/5	1/3	0,380 0,389 CI (0,036-20)	0,251 0,196 CI (0,01-12)	1,000 0,548 CI (0,01-58,7)	0,166 0,293 CI (0,05-3,14)
Abszesse	13/289	1/7	0/3	0,290 0,285 CI (0,031-14)	1,000 Inf CI (0,018-Inf)	1,000 Inf CI (0,011-Inf)	0,386 0,426 CI (0,05-20)
extraintestinale Manifestation	58/176	2/3	2/2	0,260 0,248 CI (0,0041- 0,608	0,112 0 CI (0-2,69)	1,000 0 CI (0-58,4)	4,76E-02 0,124 CI (0,00-1,29)
Familienanamnese	35/229	0/8	0/2	Inf CI (0,29-Inf)	1,000 Inf CI (0,033-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,365 Inf CI (0,38-Inf)
Rauchverhalten	217	8	2				
Nichtraucher	142	4	2	0,456 1,89 CI (0,34-10,4)	0,548 0 CI (0-10,2)	0,467 0 CI (0-8,08)	0,742 1,26 CI (0,25-5,51)
Raucher	32	3	0	0,111 0,291 CI (0,05-1,96)	1,000 Inf CI (0,032-Inf)	1,000 Inf CI (0,075-Inf)	0,187 0,406 CI (0,09-2,56)
Ex-Raucher	43	1	0	1,000 1,73 CI (0,21-79,7)	1,000 Inf CI (0,046-Inf)	1,000 Inf CI (0,006-Inf)	0,691 2,22 CI (0,29-99,7)
Immunsuppressiva	244/316	4/7	3/3	0,206 2,53 CI (0,36-15,3)	1,000 0 CI (0-8,34)	0,475 0 CI (0-6,04)	0,702 1,45 CI (0,24-6,56)
Alter bei Erstgabe [Jahre]							
Mittelwert ± s	38,5±14,2						
Bereich	19-69						
Median	35,0						
Gabe nach Diagnose [Jahre]							
Mittelwert ± s	6,2±7,3						
Bereich	0-28						
Median	4,0						

Tabelle 8.2-34: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs2066845 auf Chromosom 16

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs2066847 auf Chromosom 16

rs2066847: Colitis ulcerosa							
rs2066847	1. DELDEL n=393	2. CC n=1	3. C.DEL n=17	1. vs. 2. p-Wert OR	1. vs. 3. p-Wert OR	2. vs. 3. p-Wert OR	1. vs. (2.+3.) p-Wert OR
Colitis ulcerosa							
Alter bei Erstdiagnose ≤ 16 Jahre (A1)	305 22	0 0	13 2	1,000 0 CI (0-Inf)	0,256 0,429 CI (0,09-4,22)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,256 0,429 CI (0,09-4,22)
17 – 40 Jahre (A2)	222	0	7	1,000 0 CI (0-Inf)	0,202 2,29 CI (0,62-8,2)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,202 2,29 CI (0,62-8,2)
> 40 Jahre (A3)	61	0	4	1,000 0 CI (0-Inf)	0,311 0,564 CI (0,15-2,59)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,311 0,564 CI (0,15-2,59)
Lokalisierung	264	0	13				
Proktitis (E1)	25	0	2	1,000 0 CI (0-Inf)	0,368 0,577 CI (0,12-5,65)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,368 0,577 CI (0,12-5,65)
Linksseitenkolitis (E2)	98	0	3	1,000 0 CI (0-Inf)	0,386 1,96 CI (0,49-11,4)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,386 1,96 CI (0,49-11,4)
Pankolitis (E3)	141	0	8	1,000 0 CI (0-Inf)	0,777 0,717 CI (0,18-2,56)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,777 0,717 CI (0,18-2,56)
Operationen	22/234	0/0	0/12	1,000 0 CI (0-Inf)	0,608 Inf CI (0,27-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,608 Inf CI (0,27-Inf)
Abszesse	14/285	0/0	0/14	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 Inf CI (0,15-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	1,000 Inf CI (0,15-Inf)
extraintestinale Manifestation	58/170	0/0	3/11	1,000 0 CI (0-Inf)	0,753 1,38 CI (0,32-8,37)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,753 1,38 CI (0,32-8,37)
Familienanamnese	35/233	0/0	0/6	1,000 0 CI (0-Inf)	0,596 Inf CI (0,2-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,596 Inf CI (0,2-Inf)
Rauchverhalten	219	0	7				
Nichtraucher	144	0	3	1,000 0 CI (0-Inf)	0,243 2,55 CI (0,42-17,9)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,243 2,55 CI (0,42-17,9)
Raucher	35	0	0	1,000 0 CI (0-Inf)	0,599 Inf CI (0,26-Inf)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,599 Inf CI (0,26-Inf)
Ex-Raucher	40	0	4	1,000 0 CI (0-Inf)	2,82E-02 0,169 CI (0,02-1,04)	1,000 0 CI (0-Inf)	2,82E-02 0,169 CI (0,02-1,04)
Immunsuppressiva	242/312	0/0	8/14	1,000 0 CI (0-Inf)	0,102 2,58 CI (0,71-8,82)	1,000 0 CI (0-Inf)	0,102 2,58 CI (0,71-8,82)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,399	0,000	0,000	0,000
Mittelwert ± s	37,9±14,2	47,3±15,3					
Bereich	19-69	34-64					
Median	34,5	44,0					
Gabe nach Diagnose [Jahre]				1,29E-02	0,000	0,000	0,000
Mittelwert ± s	6,5±7,5	2,3±1,5					
Bereich	0-28	1-4					
Median	4,0	2,0					

Tabelle 8.2-35: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs2066847 auf Chromosom 16

Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs1736135 auf Chromosom 21

rs1736135: Colitis ulcerosa							
rs1736135	1. TT	2. CT	3. CC	1. vs. 2. p-Wert	1. vs. 3. p-Wert	2. vs. 3. p-Wert	1. vs. (2.+3.) p-Wert
Colitis ulcerosa	n=154	n=202	n=56	OR	OR	OR	OR
Alter bei Erstdiagnose	120	159	40				
≤ 16 Jahre (A1)	12	11	1	0,385	0,188	0,466	0,197
				1,49 CI (0,58-3,89)	4,31 CI (0,6-190)	2,89 CI (0,4-128)	1,73 CI (0,68-4,37)
17 – 40 Jahre (A2)	82	121	28	0,175	1,000	0,422	0,245
				0,679 CI (0,39-1,19)	0,925 CI (0,39-2,13)	1,36 CI (0,57-3,1)	0,725 CI (0,43-1,24)
> 40 Jahre (A3)	26	27	11	0,357	0,517	0,175	0,665
				1,35 CI (0,71-2,58)	0,731 CI (0,3-1,85)	0,541 CI (0,23-1,35)	1,17 CI (0,64-2,12)
Lokalisierung	101	140	37				
Proktitis (E1)	12	12	3	0,514	0,759	1,000	0,402
				1,44 CI (0,56-3,67)	1,52 CI (0,38-8,93)	1,06 CI (0,27-6,19)	1,45 CI (0,59-3,49)
Linksseitenkolitis (E2)	31	61	10	4,50E-02	0,834	0,089	0,123
				0,575 CI (0,32-1,02)	1,19 CI (0,49-3,11)	2,08 CI (0,89-5,19)	0,662 CI (0,38-1,14)
Pankolitis (E3)	58	67	24	0,153	0,558	0,095	0,382
				1,47 CI (0,85-2,54)	0,732 CI (0,31-1,7)	0,499 CI (0,21-1,12)	1,27 CI (0,76-2,15)
Operationen	11/93	9/121	3/34	0,345	0,758	0,726	0,366
				1,67 CI (0,6-4,78)	1,38 CI (0,33-8,23)	0,831 CI (0,19-5,06)	1,6 CI (0,61-4,15)
Abszesse	6/110	6/151	2/39	0,568	1,000	0,668	0,777
				1,39 CI (0,36-5,37)	1,07 CI (0,18-11,3)	0,767 CI (0,13-8,07)	1,31 CI (0,36-4,45)
extraintestinale	20/67	37/94	5/22	0,244	0,595	0,217	0,420
Manifestation				0,657 CI (0,32-1,34)	1,44 CI (0,43-5,69)	2,19 CI (0,7-8,27)	0,751 CI (0,37-1,49)
Familienanamnese	12/83	17/125	7/32	1,000	0,402	0,273	1,000
				1,07 CI (0,44-2,55)	0,606 CI (0,19-2,03)	0,565 CI (0,2-1,79)	0,937 CI (0,4-2,09)
Rauchverhalten	81	117	28				
Nichtraucher	50	77	19	0,651	0,652	1,000	0,562
				0,839 CI (0,45-1,58)	0,766 CI (0,27-2,05)	0,912 CI (0,33-2,35)	0,824 CI (0,45-1,51)
Raucher	13	20	2	1,000	0,346	0,249	0,850
				0,928 CI (0,4-2,11)	2,47 CI (0,5-24)	2,67 CI (0,58-25)	1,07 CI (0,46-2,38)
Ex-Raucher	18	20	7	0,463	0,797	0,417	0,603
				1,38 CI (0,64-3)	0,858 CI (0,29-2,78)	0,621 CI (0,22-1,97)	1,25 CI (0,6-2,56)
Immunsuppressiva	94/120	124/165	33/42	0,573	1,000	0,840	0,684
				1,19 CI (0,66-2,19)	0,986 CI (0,37-2,46)	0,826 CI (0,32-1,95)	1,15 CI (0,65-2,06)
Alter bei Erstgabe [Jahre]				0,112	0,336	0,057	0,449
Mittelwert ± s	39,8±15,2	33,2±11,5	45,9±13,7				
Bereich	20-69	19-59	26-65				
Median	35,0	32,5	48,0				
Gabe nach Diagnose [Jahre]				0,829	0,620	0,766	0,700
Mittelwert ± s	5,8±6,6	6,3±8,4	7,3±7,0				
Bereich	0-26	0-28	1-21				
Median	4,0	2,5	4,0				

Tabelle 8.2-36: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs1736135 auf Chromosom 21

9 Verzeichnisse

9.1 Literaturverzeichnis

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54.
2. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:205-217.
3. Gearry RB, Richardson A, Frampton C, Collett J, Burt M. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:936-943.
4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140:1785-1794.
5. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity *JAMA*. 1932;99:1323-1329.
6. Glas J, Török H-P, Vilsmaier F, Herbinger K-H, Hoelscher M, Folwaczny C. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies in patients with inflammatory bowel disease and their first-degree relatives: potential clinical value. *Digestion*. 2002;66:173-177.
7. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6:8-15.
8. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Classification of inflammatory bowel disease: the old and the new. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28:321-326.
9. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1314-1321.
10. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749-753.
11. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *Med Times Gazette*. 1859;2:264-265.
12. Loftus EVJ, Harewood G, Loftus C, Tremaine W, Harmsen W, Zinsmeister A, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2005;54:91-96.
13. Price A. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol*. 1978;31:567-577.
14. Soubières A, Poullis A. Emerging biomarkers for the diagnosis and monitoring of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2016-2022.

15. Ballard B, M'Koma A. Gastrointestinal endoscopy biopsy derived proteomic patterns predict indeterminate colitis into ulcerative colitis and Crohn's colitis. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7:670-674.
16. Best W, Bechtel J, Singleton J, Kern FJ. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70:439-444.
17. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ.* 1989;298:82-86.
18. D'Haens GR, Sartor R, Silverberg MS, Petersson J, Rutgeerts P. Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohns Colitis.* 2014;8:726-734.
19. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* 2008;371:660-667.
20. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet.* 2007;369:1641-1657.
21. Brand S. Medikamentöse Behandlung der Colitis ulcerosa: Für jedes Stadium und Befallsmuster die passende Therapie wählen. *MMW-Fortschr. Med.* 2015;157:45-50.
22. Sandborn WJ, Feagan B, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johannis J. PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:96-109.
23. Colombel J-F, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Eng J Med.* 2010;362:1383-1395.
24. Allez M, Karmiris K, Louis E, van Gert A, Ben-Horin S. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis.* 2010;4:355-366.
25. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S. The London position statement of the world congress of gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and colitis organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? . *Am J Gastroenterol.* 2011;106:199-212.
26. Löwenberg M, D'Haens G. Next-Generation Therapeutics for IBD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17: doi: 10.1007/s11894-11015-10444-11892.
27. Feagan B, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer SB, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med.* 2013;369:699-710.
28. Shahidi N, Bressler B, Panaccione R. The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease and ulcerative colitis. *Ther Adv Gastroenterol.* 2016;9:330-338.

29. Sturm A, Brand S, Ehehalt R, Fechner L, Grübler B. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED). Das Therapiespektrum ist größer geworden- wie gehen wir damit um? Lehre & Praxis. 2015;3.
30. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Danese S. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2016;pii: gutjnl-2015-311079.
31. Amiot A, Grimaud J, Peyrin-Biroulet L, Filippi J. Effectiveness and safety of Vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:1593-1601.
32. Papp K, Griffiths C, Gordon K, Lebwohl M. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. Br J Dermatol. 2013;168:844-854.
33. Feagan B, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman J. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Eng J Med. 2016;375:1946-1960.
34. Papp K, Gottlieb A, Naldi L, Pariser D, Ho V. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Drugs Dermatol. 2015;14:706-714.
35. Baumgart DC. Diagnostik und Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Dtsch Arztebl Int. 2009;106:122-133.
36. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Genes and environment: How will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future? Dig Dis. 2010;28:395-405.
37. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2009;361:2066-2078.
38. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. Annu Rev Immunol. 2010;28:573-621.
39. Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: Have we made progress? Dig Dis. 2009;27:215-225.
40. Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. Dig Dis. 2010;28:411-417.
41. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. N Engl J Med. 2001;344:808-814.
42. Cho JH. Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations. World J Gastroenterol. 2008;14:338-347.
43. Loftus EVJ. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004;126:1504-1517.
44. Barreiro-de Acosta M, Alvarez Castro A, Souto R, Iglesias M, Lorenzo A, Dominguez-Muñoz J. Emigration to western industrialized countries: a risk factor for developing inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2011;5:566-569.
45. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. Lancet. 1994;343:766-767.

46. Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural Killer T cell function. *Science*. 2012;336:489-493.
47. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JL. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915-1920.
48. Blumberg RS. Inflammation in the intestinal tract: pathogenesis and treatment. *Dig Dis*. 2009;27:455-464.
49. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474:307-317.
50. Smith AM, Rahman FZ, Hayee BH, Graham SJ, Marks DJ, Sewell GW, et al. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. *J Exp Med*. 2009;206:1883-1897.
51. Andoh A, Kuzuoka H, Tsujikawa T, Nakamura S, Hirai F. Multicenter analysis of fecal microbiota profiles in Japanese patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2012;47:1298-1307.
52. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59-65.
53. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:13780–13785.
54. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13:R79.
55. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:458-466.
56. Elson CO, Cong Y, McCracken VJ, Dimmitt RA, Lorenz RG, Weaver CT. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol Rev*. 2005;206:260-276.
57. Nenci A, Becker C, Wullaert A, Gareus R, van Loo G, Danese S. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature*. 2007;446:557-561.
58. Becker C, Neurath MF, Wirtz S. The intestinal microbiota in inflammatory bowel disease. *ILAR J*. 2015;56:192-204.
59. Cho JH, Abraham C. Inflammatory bowel disease genetics: Nod2. *Annu Rev Med*. 2007;58:401-416.
60. Achkar J-P. *IL23R* and *ATG16L1* SNPs in IBD: alphabet soup or something more? *Am J Gastroenterol*. 2008;103:628-630.
61. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome16. *Nature*. 1996;379:821-823.

62. Satsangi J, Jewell D, Parkes M, Bell J. Genetics of inflammatory bowel disease. A personal view on progress and prospects. *Dig Dis*. 1998;16:370-374.
63. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:599-603.
64. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL. A frameshift mutation in *NOD2* associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:603-606.
65. The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*. 2003;426:789-796.
66. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60:1739-1753.
67. Jostins L, Ripke S, Weersma R. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491:119-124.
68. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015;47:979-986.
69. Rengarajan J, Szabo SJ, Glimcher LH. Transcriptional regulation of Th1/Th2 polarization. *Immunol Today*. 2000;21:479-483.
70. Harrington L, Hatton R, Mangan P, Turner H, Murphy T, Murphy K, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005;6:1123-1132.
71. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1152-1167.
72. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet*. 2008;40:955-962.
73. De Jager P, Franchimont D, Waliszewska A, Bitton A, Cohen A, Langelier D. The role of the Toll receptor pathway in susceptibility to inflammatory bowel diseases. *Genes Immun*. 2007;8:387-397.
74. Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, Blumberg RS. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. *Gut*. 2011;60:1580-1588.
75. Leong R, Armuzzi A, Ahmad T, Wong M, Tse P, Jewell D, et al. *NOD2/CARD15* gene polymorphisms and Crohn's disease in the Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1465-1470.
76. Li M, Gao X, Guo C, Wu K, Zhang X, Hu P. *OCTN* and *CARD15* gene polymorphism in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:4923-4927.
77. Ng SC, Tsoi K, Kamm M, Xia B. Genetics of inflammatory bowel disease in Asia: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1164-1176.
78. Adler J, Rangwalla SC, Dwamena BA, Higgins PD. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:699-712.

-
79. Seiderer J, Schnitzler F, Brand S, Staudinger T. Homozygosity for the *CARD15* frameshift mutation 1007fs is predictive of early onset of Crohn's disease with ileal stenosis, entero-enteral fistulas, and frequent need for surgical intervention with high risk of re-stenosis. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:1421-1432.
 80. Cadwell K. Crohn's disease susceptibility gene interactions, a NOD to the newcomer *ATG16L1*. *Gastroenterology.* 2010;139:1448-1450.
 81. Travassos LH, Carneiro LAM, Ramjeet M, Hussey S. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting *ATG16L1* to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol.* 2010;11:55-62.
 82. Homer CR, Richmond AL, Rebert NA, Achkar J-P, McDonald C. *ATG16L1* and *NOD2* interact in an autophagy-dependent, antibacterial pathway implicated in Crohn's disease pathogenesis. *Gastroenterology.* 2010;139:1630-1641.
 83. Kabi A, Nickerson KP, Homer CR, McDonald C. Digesting the genetics of inflammatory bowel disease: insights from studies of autophagy risk genes. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:782-792.
 84. Seiderer J, Brand S, Herrmann KA, Schnitzler F. Predictive value of the *CARD15* variant 1007fs for the diagnosis of intestinal stenoses and the need for surgery in Crohn's disease in clinical practice: results of a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:1114-1121.
 85. Brain O, Cooney R, Simmons A, Jewell D. Functional consequences of mutations in the autophagy genes in the pathogenesis of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;doi: 10.1002/ibd.21832.
 86. Iida T, Onodera K, Nakase H. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23:1944-1953.
 87. Blobel G. Christian de Duve (1917 - 2013) *Nature.* 2013;498:300.
 88. Harnett M, Pineda M, Latré de Laté P, Eason R. From Christian de Duve to Yoshinori Ohsumi: More to autophagy than just dining at home. *Biomed J.* 2017;40:9-22.
 89. Glas J, Konrad A, Schmechel S, Dambacher J. The *ATG16L1* gene variants rs2241879 and rs2241880 (T300A) are strongly associated with susceptibility to Crohn's disease in the German population. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:682-691.
 90. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in *ATG16L1*. *Nat Genet.* 2007;39:207-211.
 91. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet.* 2007;39:596-604.
 92. Cooney R, Jewell D. The genetic basis of inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2009;27:428-442.
 93. Cadwell K, Liu JY, Brown SL, Miyoshi H. A key role for autophagy and the autophagy gene *Atg16l1* in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature.* 2008;456:259-263.

94. Porter E, Bevins C, Ghosh D, Ganz T. The multifaceted Paneth cell. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59:156-170.
95. Lassen K, Kuballa P, Conway K, Patel K. Atg16L1 T300A variant decreases selective autophagy resulting in altered cytokine signaling and decreased antibacterial defense. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:7741-7746.
96. Cadwell K, Patel K, Maloney N, Liu T. Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine. *Cell.* 2010;141:1135-1145.
97. Massey DC, Parkes M. Genome-wide association scanning highlights two autophagy genes, *ATG16L1* and *IRGM*, as being significantly associated with Crohn's disease. *Autophagy.* 2007;3:649-651.
98. Parkes M, Barrett JC, Prescott N, Tremelling M. Sequence variants in the autophagy gene *IRGM* and multiple other replicating loci contribute to Crohn disease susceptibility. *Nat Genet.* 2007;39:830-832.
99. McCarroll SA, Huett A, Kuballa P, Chilewski SD. Deletion polymorphism upstream of *IRGM* associated with altered *IRGM* expression and Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008;40:1107-1112.
100. Singh S, Davis A, Taylor G, Deretic V. Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science.* 2006;313:1438-1441.
101. Lapaquette P, Glasser A-L, Huett A, Xavier RJ, Darfeuille-Michaud A. Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* are selectively favoured by impaired autophagy to replicate intracellularly. *Cell Microbiol.* 2010;12:99-113.
102. Glas J, Seiderer J, Bues S, Stallhofer J. *IRGM* variants and susceptibility to inflammatory bowel disease in the German population. *PLoS ONE.* 2013;8:e:54338.
103. Rufini S, Ciccacci C, Di Fusco D, Ruffa A, Pallone F. Autophagy and inflammatory bowel disease: Association between variants of the autophagy-related IRGM gene and susceptibility to Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2015;47:744-750.
104. Fisher S, Tremelling M, Anderson CA, Gwilliam R. Genetic determinants of ulcerative colitis include the *ECM1* locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008;40:710-712.
105. Chan I, Liu L, Hamada T, Sethuraman G, McGrath J. The molecular basis of lipoid proteinosis: mutations in extracellular matrix protein 1. *Exp Dermatol.* 2007;16:881-890.
106. Wang L, Yu J, Ni J, Xu X, Wang J. Extracellular matrix protein 1 (ECM1) is over-expressed in malignant epithelial tumors. *Cancer Lett.* 2003;200:57-67.
107. Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A, Toyoshima K, et al. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J Biol Chem.* 2001;276:23456-23463.
108. Wrackmeyer U, Hansen G, Seya T, Danielsen E. Intelectin: a novel lipid raft-associated protein in the enterocyte brush border. *Biochemistry.* 2006;45:9188-9197.

-
109. Takahashi T, Tanaka M, Inazawa J, Abe T, Suda T, Nagata S. Human Fas ligand: gene structure, chromosomal location and species specificity. *Int Immunol.* 1994;6:1567-1574.
 110. Genes. National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene> zuletzt abgerufen am 16. 08. 2017.
 111. Muhia M, Thies E, Labonté D, Ghiretti AE, Gromova KV. The kinesin KIF21B regulates microtubule dynamics and is essential for neuronal morphology, synapse function and learning and memory. *Cell Rep.* 2016;15:968-977.
 112. Libioulle C, Louis E, Hansoul S, Sandor C. Novel Crohn disease locus identified by genome-wide association maps to a gene desert on 5p13.1 and modulates expression of *PTGER4*. *PLoS Genet.* 2007;3:e58.
 113. Glas J, Seiderer J, Czamara D, Pasciuto G. *PTGER4* expression-modulating polymorphisms in the 5p13.1 region predispose to Crohn's disease and affect NF- κ B and XBP1 binding sites *PLoS ONE.* 2012;7:e52873.
 114. Prager M, Büttner J, Büning C. *PTGER4* modulating variants in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:909-915.
 115. Franke A, Hampe J, Rosenstiel P, Becker C, Wagner F. Systematic association mapping identifies *NELL1* as a novel IBD disease gene. *PLoS ONE.* 2007;2:e691.
 116. McGovern DPB, Gardet A, Törkvist L, Goyette P. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42:332-337.
 117. Paisán-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron.* 2004;44:595-600.
 118. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M. Mutations in *LRRK2* cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron.* 2004;44:601-607.
 119. Krüger R. *LRRK2* in Parkinson's disease- drawing the curtain of penetrance: a commentary. *BMC Med.* 2008;6:33.
 120. Gardet A, Benita Y, Li C, Sands BE. *LRRK2* is involved in the IFN- γ response and host response to pathogens. *J Immunol.* 2010;185:5577-5585.
 121. Weersma R, Stokkers P, Cleynen I, Wolfkamp S. Confirmation of multiple Crohn's disease susceptibility loci in a large Dutch-Belgian cohort. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:630-638.
 122. Franke A, Balschun T, Karlsen T, Hedderich J. Replication of signals from recent studies of Crohn's disease identifies previously unknown disease loci for ulcerative colitis. *Nat Genet.* 2008;40:713-715.
 123. O'Brien DP, Benedict KA, Morken NW, Heath EM, Bleecker ER, Howard TD. Automated purification of DNA from large samples: a study of effectiveness and labor efficiency. *J Lab Autom.* 2002;7:38-42.
 124. Glas J, Seiderer J, Tillack C, Pfennig S. The *NOD2* single nucleotide polymorphisms rs2066843 and rs2076756 are novel and common Crohn's disease susceptibility gene variants. *PLoS ONE.* 2010;5:e14466.

125. LightCycler480. Roche LifeScience. https://lifescience.roche.com/en_de.html zuletzt abgerufen am 05. 05. 2015.
126. Illig T, Vollmert C, Gohlke H, Klopp N. Hochdurchsatz SNP Genotypisierung mit MALDI TOF MS. *BIOspektrum*. 2004;10:670-674.
127. Rahmenführer J, Nennstiel S. Angewandte Biostatistik Universität Düsseldorf. https://www.statistik.uni-dortmund.de/fileadmin/user_upload/Lehrstuehle/Genetik/BS1213/Biostatistik_mit_R_Nennstiel.pdf zuletzt abgerufen am 16. 08. 2017.
128. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526:68-74.
129. SNP-data. Ensembl Project. www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index zuletzt abgerufen am 16. 08. 2017.
130. Jung C, Colombel J-F, Lemann M, Beaugerie L, Allez M. Genotype/phenotype analyses for 53 Crohn's disease associated genetic polymorphisms. *PLoS ONE*. 2012;7:e52223.
131. Durães C, Machado JC, Portela F, Rodrigues S. Phenotype-genotype profiles in Crohn's disease predicted by genetic markers in autophagy-related genes (GOIA study II). *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:230-239.
132. Waterman M, Xu W, Stempak JM, Milgrom R. Distinct and overlapping genetic loci in Crohn's disease and ulcerative colitis: correlations with pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1936-1942.
133. McLaughlin G, Ji T, Napolitano D. Material probing method for medical application, involves receiving echoes generated by interactions between ultrasound beam and material, and converting received echoes to generate echolocation data. In: Office UP, ed. A61B-008/00 ed. United States: McLaughlin G; Ji T; Napolitano D; Zonare Medical Systems Inc; 2004:41.
134. Festen E, Stokkers P, van Diemen C, van Bodegraven A, Boezen H. Genetic Analysis in A Dutch Study Sample Identifies More Ulcerative Colitis Susceptibility Loci and Shows Their Additive Role in Disease Risk *Am J Gastroenterol*. 2010;105:395-402.
135. Anderson CA, Massey DC, Barrett JC, Prescott N, Tremelling M. Investigation of Crohn's Disease Risk Loci in Ulcerative Colitis Further Defines Their Molecular Relationship. *Gastroenterology*. 2009;136(2):523-529.
136. Cleynen I, González JR, Figueroa C, Franke A, McGovern DPB. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut*. 2013;62:1556-1565.
137. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med*. 2010;16:90-97.
138. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107:3-11.

-
139. Thia KT, Loftus EVJ, Sandborn WJ, Yang S-K. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:3167-3182.
 140. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Perianal Crohn's disease: classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis.* 2007;39:959-962.
 141. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease- evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:3-12.
 142. Schwartz D, Pemberton J, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Ann Intern Med.* 2001;135:906-918.
 143. Cosnes J. Crohn's disease phenotype, prognosis, and long-term complications: what to expect? *Acta Gastroenterol Belg.* 2008;71:303-307.
 144. Greenstein A, Lachman P, Sachar D, Springhorn J, Heimann T, Janowitz H, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut.* 1988;29:588-592.
 145. Bednarz W, Czopnik P, Wojtczak B, Olewinski R, Domoslawski P, Spodzieja J. Analysis of results of surgical treatment in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology.* 2008;55:998-1001.
 146. Toh JW, Stewart P, Rickard MJ, Leong R, Wang N, Young CJ. Indications and surgical options for small bowel, large bowel and perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8892-8904.
 147. Kuehn F, Nixdorf M, Klar E. The role of surgery in Crohn's disease: Single center experience from 2005-2014. *Gastroenterology.* 2015;1:S1167-S1168.
 148. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg.* 2000;231:38-45.
 149. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006;130:650-656.
 150. Schnitzler F, Friedrich M, Wolf C, Angelberger M, Diegelmann J. The NOD2 p.Leu1007fsX1008 mutation (rs2066847) is a stronger predictor of the clinical course of Crohn's disease than the FOXO3A intron variant rs12212067. *PLoS One.* 2014;9:e108503.
 151. Schnitzler F, Seiderer J, Stallhofer J, Brand S. Dominant disease-causing effect of NOD2 mutations in a family with all family members affected by Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:395-396.

9.2 Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
3-HPA	3-Hydroxypicolinsäure
5-ASA	5-Aminosalicylsäure
AICD	<i>activation-induced cell death</i>
AIEC	<i>adherent invasive E. coli</i>
APCs	<i>antigen presenting cells</i>
ARPC2	<i>Actin-related protein 2/3 complex subunit 2</i>
ASCA	Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAI	<i>Clinical Activity Index</i>
CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
COX	Cyclooxygenase
CREM	<i>cAMP responsive element modulator</i>
CUL2	Cullin-2
DC	<i>dendritic cell</i>
DR3	death receptor 3
DSS	<i>Dextran sulfate sodium</i>
ECM1	<i>extracellular matrix protein 1</i>
EU	Europäische Union
FASLG	<i>Fas ligand</i>
FOXP	<i>forkhead box P3</i>
FRET	<i>fluorescence resonance energy transfer</i>
GI	gastrointestinal
GWAS	<i>genome wide association study</i>
HERC2	<i>HECT And RLD Domain Containing E3 Ubiquitin Protein Ligase 2</i>
HSPs	<i>heat shock proteins</i>
IBD	<i>inflammatory bowel disease</i>
ICOS	<i>inducible co-stimulatory molecule</i>
IECs	<i>intestinal epithelial cells</i>
IFN	Interferon
IKZF1	<i>IKAROS family zinc finger 1</i>
IL	Interleukin
IRGM	<i>Immunity-related GTPase family M</i>
ITLN1	<i>intelectin 1</i>
kDa	kilo Dalton
KIF21B	<i>Kinesin Family Member 21B</i>
LC	LightCycler
LC3	<i>1A/1B-light chain 3</i>
LPS	Lipopolysaccharide
LRRK2	<i>Leucine-rich repeat kinase 2</i>
MAdCAM-1	<i>mucosal vascular addressin cell adhesion molecule-1</i>
MAF	Minor-Allelfrequenz
MALDI TOF	<i>matrix assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry</i>
MAPK	<i>mitogen activated protein kinase</i>

Mb	Mega Basenpaare
MDP	Muramylidipeptid
MgCl ₂	Magnesiumchlorid
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
ml	Milliliter
mM	Millimolar
MUC19	Mucin 19
Na ₂ EDTA	<i>Disodium ethylenediaminetetraacetate dihydrate</i>
NEMO	<i>NF-κB essential modulator</i>
NF-κB	Nuclear Factor kappa B
nm	Nanometer
NOD2	<i>nucleotide-binding oligomerization domain 2</i>
NSAIDs	<i>nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>
OR	odds ratio
p-ANCA	perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PRR	<i>pattern-recognition receptor</i>
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PTGER4	<i>prostaglandin receptor EP4</i>
RA	<i>retinoic acid</i>
RAR	<i>risk allele ratio</i>
RBC	<i>red blood cell</i>
ROC	<i>Ras of complex</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
RUNX	<i>runt-related transcription factor</i>
SED	<i>subepithelial dome</i>
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i>
STAT	<i>signal transducer and activator of transcription</i>
T-bet	<i>T-box expressed in T cells</i>
TGFβ	<i>transforming growth factor-β</i>
TL1A	<i>TNF-like molecule 1A</i>
TLR4	Toll-like Rezeptor 4
TNF	<i>tumour necrosis factor</i>
TNFRSF25	<i>TNF receptor superfamily 25</i>
TNFSF18	<i>Tumor necrosis factor ligand superfamily member 18</i>
Treg	<i>regulatory T cell</i>
TSLP	<i>thymic stromal lymphopoietin</i>

9.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1-1: Die weltweite Inzidenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, aus (4)	1
Abbildung 1.1-2: Step-up- vs Top-down-Therapie, nach (18).....	6
Abbildung 1.2-1: Die multifaktorielle Genese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, aus (38).....	10
Abbildung 1.2-2: Schlüsselmerkmale des intestinalen Immunsystems, aus (55).....	15
Abbildung 1.2-3: Suszeptibilitätsloci bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, aus (66).....	17
Abbildung 1.2-4: Die Differenzierung von Th1-, Th2-, Th17- sowie regulatorischen T-Zellen (Treg) aus einer naiven CD4+-Zelle, aus (71).....	19
Abbildung 1.2-5: Das Ungleichgewicht von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen beim Morbus Crohn, aus (71).....	19
Abbildung 1.2-6: Die Hauptgruppen der Suszeptibilitätsgene beim Morbus Crohn und ihr Effekt auf die Entwicklung von Th17-Zellen, aus (71)	20
Abbildung 3.4-1: Der Autopure LS ist eine Methode zur automatisierten DNA-Aufreinigung.	39
Abbildung 3.4-2: Prinzip der Hybridisierungssonden (aus Roche Diagnostics LightCycler® 480 (125)).....	41
Abbildung 3.4-3: Gelelektrophorese der DNA von 4 der in der vorliegenden Arbeit untersuchten SNPs, aufgenommen unter UV-Licht	42
Abbildung 3.4-4: Snapshot einer Analyse des SNPs rs3828309.....	43
Abbildung 6.1-1: p-Werte und Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen der Minor Allele für Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	54
Abbildung 6.1-2: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs13294 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	55
Abbildung 6.1-3: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2274910 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	57
Abbildung 6.1-4: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs9286879 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	60
Abbildung 6.1-5: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs11584383 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten.....	62
Abbildung 6.1-6: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs3828309 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	64
Abbildung 6.1-7: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs4613763 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	66
Abbildung 6.1-8: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs11747270 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	68
Abbildung 6.1-9: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs7746082 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	70
Abbildung 6.1-10: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs1456893 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten.....	72
Abbildung 6.1-11: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs1551398 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	74

Abbildung 6.1-12: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs4986790 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	76
Abbildung 6.1-13: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs17582416 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	77
Abbildung 6.1-14: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs11175593 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	79
Abbildung 6.1-15: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs916977 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	81
Abbildung 6.1-16: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2066844 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	83
Abbildung 6.1-17: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2066845 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	85
Abbildung 6.1-18: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2066847 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	87
Abbildung 6.1-19: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs1736135 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	90
Abbildung 6.1-20: Vergleich der p-Werte und Odds Ratios für verschiedene Patientenkohorten	93
Abbildung 6.2-1: p-Werte und Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen der Minor Allele für Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe	96
Abbildung 6.2-2: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs13294 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	97
Abbildung 6.2-3: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2274910 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	99
Abbildung 6.2-4: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs9286879 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	101
Abbildung 6.2-5: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs11584383 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	103
Abbildung 6.2-6: Verhältnis der Allele und der Allelkombinationen von rs3828309 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	105
Abbildung 6.2-7: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs4613763 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	107
Abbildung 6.2-8: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs11747270 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	109
Abbildung 6.2-9: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs7746082 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	111
Abbildung 6.2-10: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs1456893 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	113
Abbildung 6.2-11: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs1551398 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	115
Abbildung 6.2-12: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs4986790 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	116
Abbildung 6.2-13: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs17582416 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	118

Abbildung 6.2-14: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs11175583 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	120
Abbildung 6.2-15: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs916977 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	122
Abbildung 6.2-16: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2066844 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	124
Abbildung 6.2-17: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2066845 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	126
Abbildung 6.2-18: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs2066847 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	128
Abbildung 6.2-19: Verhältnis der Allele und der Genotypen von rs1736135 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	130
Abbildung 6.3-1: Häufigkeit der Operationen wegen Morbus Crohn bei Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008.....	134
Abbildung 6.3-2: Alter der Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 bei Erstdiagnose	136

9.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1-1: Einteilung des Morbus Crohn gemäß der Montreal-Klassifikation; nach (10) ..	3
Tabelle 1.1-2: Einteilung der Colitis Ulcerosa gemäß der Montreal-Klassifikation; nach (10) .	5
Tabelle 1.1-3: Montreal-Klassifikation nach dem Schweregrad der Colitis ulcerosa; nach (10)	5
Tabelle 1.1-4: Differentialdiagnose von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn; modifiziert nach (35).....	9
Tabelle 3.1-1: Für die PCR verwendeten Primersequenzen	34
Tabelle 3.1-2: Hybridisierungssonden	35
Tabelle 3.2-1: Labor-Verbrauchsmaterialien und Lieferanten	35
Tabelle 3.2-2: PCR-Reagenzien und deren Hersteller	36
Tabelle 3.3-1: Laborgeräte	37
Tabelle 3.3-2: Geräte- und Auswerte-Software.....	37
Tabelle 4.2-1: Untersuchte SNPs, ihre Lage und Position und die zugehörigen Gene.....	46
Tabelle 6.1-1: D'- und R ² -Werte des Kopplungsungleichgewichts für Chromosom 1	51
Tabelle 6.1-2: D'- und R ² -Werte des Kopplungsungleichgewichts für Chromosom 5	51
Tabelle 6.1-3: D'- und R ² -Werte des Kopplungsungleichgewichts für Chromosom 16	52
Tabelle 6.1-4: Hardy-Weinberg-Gleichgewicht für Morbus-Crohn-Patienten und für die Kontrollgruppe	52
Tabelle 6.1-5: Minor Allele Frequency (MAF), p-Werte und Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen für Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe	53
Tabelle 6.1-6: Genotypen und Allele von rs13294 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	55

Tabelle 6.1-7: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs13294	55
Tabelle 6.1-8: Assoziation des SNPs rs13294 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	56
Tabelle 6.1-9: Assoziation des SNPs rs13294 zu Phänotypen des Krankheitsverlaufs von Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	56
Tabelle 6.1-10: Genotypen und Allele von rs2274910 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	57
Tabelle 6.1-11: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs2274910	58
Tabelle 6.1-12: Assoziation des SNPs rs2274910 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	58
Tabelle 6.1-13: Genotypen und Allele von rs9286879 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	59
Tabelle 6.1-14: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs9286879	60
Tabelle 6.1-15: Assoziation des SNPs rs9286879 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	60
Tabelle 6.1-16: Genotypen und Allele von rs11584383 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	61
Tabelle 6.1-17: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs11584383	62
Tabelle 6.1-18: Assoziation des SNPs rs11584383 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	62
Tabelle 6.1-19: Genotypen und Allele von rs3828309 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	63
Tabelle 6.1-20: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs3828309	64
Tabelle 6.1-21: Assoziation des SNPs rs 3928309 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	64
Tabelle 6.1-22: Genotypen und Allele von rs4613763 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	66
Tabelle 6.1-23: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs4613763	66
Tabelle 6.1-24: Assoziation des SNPs rs4613763 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	67
Tabelle 6.1-25: Genotypen und Allele von rs11747270 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	67
Tabelle 6.1-26: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs11747270	68
Tabelle 6.1-27: Assoziation des SNPs rs11747270 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	68
Tabelle 6.1-28: Assoziation des SNPs rs11747270 zur Ausprägung des Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	69

Tabelle 6.1-29: Genotypen und Allele von rs7746082 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	70
Tabelle 6.1-30: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs7746082	70
Tabelle 6.1-31: Assoziation des SNPs rs7746082 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	71
Tabelle 6.1-32: Genotypen und Allele von rs1456893 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	71
Tabelle 6.1-33: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs1456893	72
Tabelle 6.1-34: Assoziation des SNPs rs1456893 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	72
Tabelle 6.1-35: Genotypen und Allele von rs1551398 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	73
Tabelle 6.1-36: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs1551398	74
Tabelle 6.1-37: Assoziation des SNPs rs1551398 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	74
Tabelle 6.1-38: Genotypen und Allele von rs4986790 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	75
Tabelle 6.1-39: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs4986790	76
Tabelle 6.1-40: Assoziation des SNPs rs4986790 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	76
Tabelle 6.1-41: Genotypen und Allele von rs17582416 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	77
Tabelle 6.1-42: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs17582416	78
Tabelle 6.1-43: Assoziation des SNPs rs17582416 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	78
Tabelle 6.1-44: Genotypen und Allele von rs11175593 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	79
Tabelle 6.1-45: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs11175593	80
Tabelle 6.1-46: Assoziation des SNPs rs11175593 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	80
Tabelle 6.1-47: Genotypen und Allele von rs916977 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	81
Tabelle 6.1-48: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs916977	82
Tabelle 6.1-49: Assoziation des SNPs rs916977 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	82
Tabelle 6.1-50: Genotypen und Allele von rs2066844 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	83
Tabelle 6.1-51: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs2066844	84

Tabelle 6.1-52: Assoziation des SNPs rs2066844 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	84
Tabelle 6.1-53: Genotypen und Allele von rs2066845 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	85
Tabelle 6.1-54: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs2066845	86
Tabelle 6.1-55: Assoziation des SNPs rs2066845 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	86
Tabelle 6.1-56: Genotypen und Allele von rs2066847 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	87
Tabelle 6.1-57: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs2066847	88
Tabelle 6.1-58: Assoziation des SNPs rs2066847 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	88
Tabelle 6.1-59: Assoziation des SNPs rs2066847 zur Ausprägung des Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	89
Tabelle 6.1-60: Genotypen und Allele von rs1736135 bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	90
Tabelle 6.1-61: Demografische Daten für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Kontrollgruppe für rs1736135	91
Tabelle 6.1-62: Assoziation des SNPs rs1736135 zu Morbus Crohn bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	91
Tabelle 6.1-63: Risk Allele Ratio (RAR), p-Werte und Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen der Risk Allele für Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe	92
Tabelle 6.1-64: Vergleich der p-Werte und Odds Ratios für verschiedene Patientenkohorten	93
Tabelle 6.2-1: Hardy-Weinberg-Gleichgewicht für Patienten mit Colitis ulcerosa und für die Kontrollgruppe	94
Tabelle 6.2-2: Minor Allele Frequency (MAF), p-Werte und Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen der Minor Allele für Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe	95
Tabelle 6.2-3: Genotypen und Allele von rs13294 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	97
Tabelle 6.2-4: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs13294	97
Tabelle 6.2-5: Assoziation des SNPs rs13294 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	98
Tabelle 6.2-6: Assoziation des SNPs rs13294 zur Ausprägung der Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	98
Tabelle 6.2-7: Genotypen und Allele von rs2274910 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	99
Tabelle 6.2-8: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs2274910	100
Tabelle 6.2-9: Assoziation des SNPs rs2274910 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	100

Tabelle 6.2-10: Genotypen und Allele von rs9286879 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	101
Tabelle 6.2-11: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs9286879	101
Tabelle 6.2-12: Assoziation des SNPs rs9286879 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	102
Tabelle 6.2-13: Genotypen und Allele von rs11584383 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	103
Tabelle 6.2-14: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs11584383	103
Tabelle 6.2-15: Assoziation des SNPs rs2274910 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	104
Tabelle 6.2-16: Genotypen und Allele von rs3828309 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	105
Tabelle 6.2-17: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs3828309	105
Tabelle 6.2-18: Assoziation des SNPs rs3828309 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	106
Tabelle 6.2-19: Genotypen und Allele von rs4613763 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	106
Tabelle 6.2-20: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs4613763	107
Tabelle 6.2-21: Assoziation des SNPs rs4613763 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	107
Tabelle 6.2-22: Genotypen und Allele von rs11747270 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	108
Tabelle 6.2-23: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs11747270	109
Tabelle 6.2-24: Assoziation des SNPs rs11747270 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	109
Tabelle 6.2-25: Genotypen und Allele von rs7746082 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	110
Tabelle 6.2-26: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs7746082	111
Tabelle 6.2-27: Assoziation des SNPs rs7746082 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	111
Tabelle 6.2-28: Genotypen und Allele von rs1456893 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	112
Tabelle 6.2-29: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs1456893	113
Tabelle 6.2-30: Assoziation des SNPs rs1456893 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	113
Tabelle 6.2-31: Genotypen und Allele von rs1551398 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	114
Tabelle 6.2-32: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs1551398	115

Tabelle 6.2-33: Assoziation des SNPs rs1551398 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	115
Tabelle 6.2-34: Genotypen und Allele von rs4986790 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	116
Tabelle 6.2-35: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs4986790	117
Tabelle 6.2-36: Assoziation des SNPs rs4986790 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	117
Tabelle 6.2-37: Genotypen und Allele von rs17582416 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	118
Tabelle 6.2-38: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs17582416	118
Tabelle 6.2-39: Assoziation des SNPs rs17562416 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	119
Tabelle 6.2-40: Genotypen und Allele von rs11175593 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	119
Tabelle 6.2-41: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs11175593	120
Tabelle 6.2-42: Assoziation des SNPs rs11175593 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	120
Tabelle 6.2-43: Genotypen und Allele von rs916977 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	121
Tabelle 6.2-44: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs916977	122
Tabelle 6.2-45: Assoziation des SNPs rs916977 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	122
Tabelle 6.2-46: Genotypen und Allele von rs2066844 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	123
Tabelle 6.2-47: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs2066844	124
Tabelle 6.2-48: Assoziation des SNPs rs2066844 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	124
Tabelle 6.2-49: Assoziation des SNPs rs2066844 zur Ausprägung der Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	125
Tabelle 6.2-50: Genotypen und Allele von rs2066845 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	126
Tabelle 6.2-51: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs2066845	126
Tabelle 6.2-52: Assoziation des SNPs rs2066845 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	127
Tabelle 6.2-53: Genotypen und Allele von rs2066847 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	127
Tabelle 6.2-54: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs2066847	128

Tabelle 6.2-55: Assoziation des SNPs rs2066847 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	128
Tabelle 6.2-56: Genotypen und Allele von rs1736135 bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Literaturdaten	129
Tabelle 6.2-57: Demografische Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und ihre Kontrollgruppe für rs1736135	130
Tabelle 6.2-58: Assoziation des SNPs rs1736135 zu Colitis ulcerosa bei verschiedenen Vererbungsmodellen und Kovariablen	130
Tabelle 6.2-59: Risk Allele Ratio (RAR), p-Werte und Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen der Risk Allele für Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Kontrollgruppe	131
Tabelle 6.3-1: Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008, die Ausprägung ihrer Erkrankung sowie deren Verlauf	132
Tabelle 6.3-2: Operationen wegen Morbus Crohn und ihre Häufigkeit bei Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008	133
Tabelle 6.3-3: Raucherstatus und daraus resultierende Komplikationen wegen Morbus Crohn bei Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008	134
Tabelle 6.3-4: Charakterisierende Daten von Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008, deren Rauchverhalten und Einfluss auf Stenosenbildung	135
Tabelle 6.3-5: Nichtraucher mit Morbus Crohn mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 mit und ohne Stenosenbildung	137
Tabelle 6.3-6: Patienten mit Homozygotie für p.Leu1007fsX1008 ohne intestinale Stenosen; die Ausprägung ihrer Erkrankung und deren Verlauf	137
Tabelle 8.2-1: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs13294 auf Chromosom 1	150
Tabelle 8.2-2: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs2274910 auf Chromosom 1	151
Tabelle 8.2-3: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs9286879 auf Chromosom 1	152
Tabelle 8.2-4: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs11584383 auf Chromosom 1	153
Tabelle 8.2-5: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs3828309 auf Chromosom 2	154
Tabelle 8.2-6: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs4613763 auf Chromosom 5	155
Tabelle 8.2-7: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs11747270 auf Chromosom 5	156
Tabelle 8.2-8: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs7746082 auf Chromosom 6	157
Tabelle 8.2-9: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs1456893 auf Chromosom 7	158
Tabelle 8.2-10: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs1551398 auf Chromosom 8	159
Tabelle 8.2-11: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs4986790 auf Chromosom 9	160

Tabelle 8.2-12: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs17583416 auf Chromosom 10	161
Tabelle 8.2-13: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs11175593 auf Chromosom 12	162
Tabelle 8.2-14: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs 916977 auf Chromosom 15	163
Tabelle 8.2-15: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs2066844 auf Chromosom 16	164
Tabelle 8.2-16: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs2066845 auf Chromosom 16	165
Tabelle 8.2-17: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs2066847 auf Chromosom 16	166
Tabelle 8.2-18: Krankheitscharakteristika des Morbus Crohn für rs1736135 auf Chromosom 21	167
Tabelle 8.2-19: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs13294 auf Chromosom 1	168
Tabelle 8.2-20: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs2274910 auf Chromosom 1	169
Tabelle 8.2-21: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs9286879 auf Chromosom 1	170
Tabelle 8.2-22: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs11584383 auf Chromosom 1	171
Tabelle 8.2-23: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs3828309 auf Chromosom 2	172
Tabelle 8.2-24: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs4613763 auf Chromosom 5	173
Tabelle 8.2-25: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs11747270 auf Chromosom 5	174
Tabelle 8.2-26: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs7746082 auf Chromosom 6	175
Tabelle 8.2-27: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs1456893 auf Chromosom 7	176
Tabelle 8.2-28: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs1551398 auf Chromosom 8	177
Tabelle 8.2-29: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs4986790 auf Chromosom 9	178
Tabelle 8.2-30: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs17582416 auf Chromosom 10	179
Tabelle 8.2-31: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs11175593 auf Chromosom 12	180
Tabelle 8.2-32: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs916977 auf Chromosom 15	181
Tabelle 8.2-33: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs2066844 auf Chromosom 16	182

Tabelle 8.2-34: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs2066845 auf Chromosom 16	183
Tabelle 8.2-35: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs2066847 auf Chromosom 16	184
Tabelle 8.2-36: Krankheitscharakteristika der Colitis ulcerosa für rs1736135 auf Chromosom 21	185

10 Persönliches

10.1 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Stephan Brand danke ich für die Überlassung des Themenbereichs dieser Arbeit sowie für die Betreuung bei der Festlegung der Untersuchungen, was gleichzeitig eine Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten bedeutete.

Frau Dr. med. Johanna Wagner möchte ich danken für die Hilfestellung beim Beginn der experimentellen Laborarbeit, ebenso Herrn Dr. med. Dipl.- Biol. Jürgen Glas und Frau Dr. rer. nat. Julia Diegelmann, seiner Nachfolgerin, für die Beratung und Unterstützung bei der Wertung der experimentellen Ergebnisse.

Herrn Dr. Thomas Illig und Herrn Dr. Norman Klopp danke ich dafür, dass sie es ermöglichten, dass zusätzliche Charakterisierungen von Proben mittels MALDI-ToF am Helmholtz-Zentrum München durchgeführt werden konnten.

Herrn Prof. Dr. Burkhard Göke gilt mein Dank für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II durchführen zu können; seiner Nachfolgerin Frau Prof. Dr. Julia Mayerle bin ich dankbar für ihr Interesse am Fortgang meiner Doktorarbeit und für ihre Unterstützung, diese Arbeit zum Abschluss zu bringen.

Herr PD Dr. Florian Beigel bin ich zu Dank verpflichtet, dass er nach Weggang von Prof. Brand die Betreuung meiner Arbeit übernommen hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Till Andlauer vom Max Planck Institut für Psychiatrie für seine Unterstützung bei den statistischen Auswertungen und seine Hilfsbereitschaft bei statistischen Fragestellungen aller Art.

Prof. Müller-Myhsok sei gedankt, dass er Dr. Andlauer den für die statistische Bearbeitung meiner Daten notwendigen zeitlichen Rahmen zur Verfügung stellte.

Im Zusammenhang mit der Datenbearbeitung meinem Vater offiziell meinen Dank aussprechen für seine Ratschläge und die Unterstützung bei der Zusammenstellung der Ergebnisse und ihrer grafischen Darstellung.

Mein allergrößter Dank gebührt meinen lieben Eltern, die mich bei wirklich allem unterstützen und immer für mich da sind.

10.2 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Marianne Angelberger, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

SNP-Analyse von Suszeptibilitätsgenen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 1. Februar 2018

Marianne Angelberger